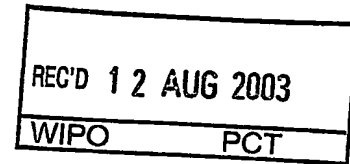


BUNDEREPUBLIK DEUTSCHLAND

#2

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 29 777.0

Anmeldetag: 03. Juli 2002

Anmelder/Inhaber: Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen/DE

Bezeichnung: Indolin-Phenylsulfonamid-Derivate

IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 16. Juni 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Dzierzon

Indolin-Phenylsulfonamid-Derivate

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue substituierte Indolin-Phenylsulfonamid-Derivate; Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere als potente PPAR-delta aktivierende Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere von Dyslipidämien und koronaren Herzkrankheiten.

Trotz vielfacher Therapieerfolge bleiben koronare Herzkrankheiten (KHK) ein ernstes Problem der öffentlichen Gesundheit. Während die Behandlung mit Statinen durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase sehr erfolgreich die Plasmakonzentration von LDL-Cholesterin senkt und dieses zu einer signifikanten Senkung der Mortalität von Risikopatienten führt, so fehlen heute überzeugende Behandlungsstrategien zur Therapie von Patienten mit ungünstigem HDL/LDL-Cholesterin-Verhältnis und/oder einer Hypertriglyceridämie.

Fibrate stellen heute die einzige Therapieform für Patienten dieser Risikogruppen dar. Sie wirken als schwache Agonisten des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors (PPAR)-alpha (*Nature* 1990, 347, 645-50). Ein Nachteil von bisher zugelassenen Fibraten ist ihre nur schwache Interaktion mit dem Rezeptor, die zu hohen Tagesdosen und deutlichen Nebenwirkungen führt.

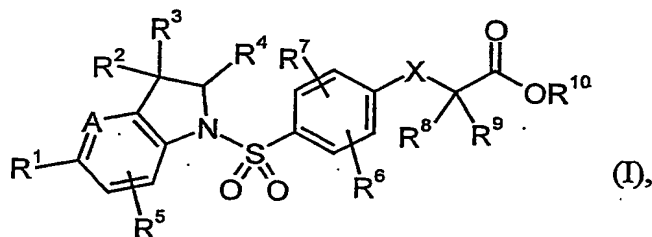
Für den Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor (PPAR)-delta (*Mol. Endocrinol.* 1992, 6, 1634-41) weisen erste pharmakologische Befunde in Tiermodellen darauf hin, dass potente PPAR-delta-Agonisten ebenfalls zu einer Verbesserung des HDL/LDL-Cholesterin-Verhältnisses und der Hypertriglyceridämie führen können.

In der WO 00/23407 werden PPAR-Modulatoren zur Behandlung von Obesitas, Atherosklerose und/oder Diabetes offenbart. In der WO 93/15051 und EP 636 608-A1 werden 1-Benzolsulfonyl-1,3-dihydroindol-2-on-Derivate als Vasopressin- und/

oder Oxytocin-Antagonisten zur Behandlung verschiedener Erkrankungen beschrieben.

5 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Bereitstellung neuer Verbindungen, die als PPAR-delta-Modulatoren eingesetzt werden können.

Es wurde nun gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



10 in welcher

A für die Gruppe C-R¹¹ oder für N steht,

worin

15

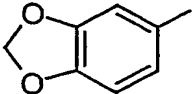
R¹¹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

X für O, S oder CH₂ steht,

20

R¹ für (C₆-C₁₀)-Aryl oder für 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die ihrerseits jeweils ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Nitro, (C₁-C₆)-Alkyl, welches seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann, (C₁-C₆)-Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy, Tri-
 25 fluormethyl, Trifluormethoxy, (C₂-C₆)-Alkenyl, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkylthio, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, Carboxyl, Amino, (C₁-C₆)-Acylamino, Mono- und Di-(C₁-C₆)-alkylamino

und 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein können,

oder für eine Gruppe der Formel  steht,

5

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 7-gliedrigen, spiro-verknüpften Cycloalkyl-Ring bilden,

10

R^4 für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl steht,

R^5 für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl steht,

15

R^6 für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl steht,

R^7 für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy oder Halogen steht,

R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl stehen,

20

und

R^{10} für Wasserstoff oder für eine hydrolysierbare Gruppe steht, die zur entsprechenden Carbonsäure abgebaut werden kann,

25

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate und Solvate der Salze,

eine pharmakologische Wirkung zeigen und als Arzneimittel oder zur Herstellung von Arzneimittel-Formulierungen verwendet werden können.

5 Im Rahmen der Erfindung bedeutet in der Definition von R^{10} eine hydrolysierbare Gruppe eine Gruppe, die insbesondere im Körper zu einer Umwandlung der -C(O)OR¹⁰-Gruppierung in die entsprechende Carbonsäure (R^{10} = Wasserstoff) führt. Solche Gruppen sind beispielhaft und vorzugsweise: Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl, die jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonylamino oder (C₁-C₆)-Alkanoyloxy substituiert sind, oder insbesondere (C₁-C₄)-Alkyl, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino oder (C₁-C₄)-Alkanoyloxy substituiert ist.

15 (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl und t-Butyl.

20 (C₂-C₆)-Alkenyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

25 (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für eine monocyclische Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

(C₆-C₁₀)-Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

5 (C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkoxy stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy und t-Butoxy.

10 (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl und (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, n-Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl und t-Butoxy-carbonyl.

15 (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl-amino und (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl-amino stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonylsubstituenten, der im Alkoxyrest 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkoxy-carbonyl-amino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy-carbonyl-amino, Ethoxy-carbonyl-amino, n-Propoxy-carbonyl-amino und t-Butoxy-carbonyl-amino.

20 (C₁-C₆)-Alkanoyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkanoyl-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, Pivaloyl und n-Hexanoyl.

25

30

5 (C₁-C₆)-Alkanoyloxy und (C₁-C₄)-Alkanoyloxy stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-Rest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und in der 1-Position über ein weiteres Sauerstoffatom verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkanoyloxy-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Acetoxy, Propionoxy, n-Butyrox, i-Butyrox, Pivaloxy, n-Hexanoyloxy.

10 Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino und Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Monoalkylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino und t-Butylamino.

20 Di-(C₁-C₆)-Alkylamino und Di-(C₁-C₄)-Alkylamino stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Dialkylamino-Reste mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: N,N-Dimethylamino, N,N-Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Methyl-N-n-propylamino, N-Isopropyl-N-n-propylamino, N-t-Butyl-N-methylamino, N-Ethyl-N-n-pentylamino und N-n-Hexyl-N-methylamino.

25 (C₁-C₆)-Acylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkanoyl-Substituenten, der 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Acylamino-Rest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Formamido, Acetamido, Propionamido, n-Butyramido und Pivaloylamido.

30

5 (C₁-C₆)-Alkylthio steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthio-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthio-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, t-Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

10 (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonyl-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylsulfonyl-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n-Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, t-Butylsulfonyl, n-Pentylsulfonyl und n-Hexylsulfonyl.

15 5- bis 10-gliedriges bzw. 5- bis 6-gliedriges Heteroäryl mit bis zu 3 bzw. bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht im Rahmen der Erfindung für einen mono- oder gegebenenfalls bicyclischen aromatischen Heterocyclus (Heteroaromaten), der über ein Ringkohlenstoffatom oder gegebenenfalls über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten verknüpft ist. Beispielhaft seien genannt: Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Indolyl, Indazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Naphthyridinyl, Chinazolinyl, Chinoxalinyl. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroäryl-Reste mit bis zu zwei Stickstoffatomen wie beispielsweise Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl.

25 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten Heterocyclus, der über ein Ringkohlenstoffatom oder gegebenenfalls über ein Ringstickstoffatom des Heterocyclus verknüpft ist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl.

Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

10 Weiterhin können bestimmte Verbindungen in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

20 Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlörwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

25 Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Basen sein, wie beispielsweise Metall- oder Ammoniumsalze. Bevorzugte Beispiele sind Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Magnesium- oder Calciumsalze), sowie Ammoniumsalze, die abge-

30

5 leitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin, Methylpiperidin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Solvate, insbesondere in Form ihrer Hydrate vorliegen.

10 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

A für die Gruppe C-R¹¹ oder für N steht,

worin

15

R¹¹ Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

X für O oder S steht,

20

R¹ für Phenyl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die ihrerseits jeweils ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Vinyl, Phenyl, Benzyl, Methylthio, Methylsulfonyl, Acetyl, Propionyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Amino, Acetylamino, Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein können,

25

R² und R³ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen, spiro-verknüpften Cycloalkyl-Ring bilden,

30

R⁴ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁵ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

5

R⁶ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁷ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Fluor oder Chlor steht,

10

R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen,

und

15

R¹⁰ für Wasserstoff steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

A für CH oder N steht,

20

X für O steht,

R¹ für Phenyl oder für Pyridyl steht, die ihrerseits jeweils ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Methyl, tert.-Butyl, Methoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methylthio, Amino und Dimethylamino substituiert sein können,

25

R² für Wasserstoff oder Methyl steht,

30

R³ für Methyl, Isopropyl oder tert.-Butyl steht,

oder

R^2 und R^3 gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen spiro-verknüpften Cyclohexan-Ring bilden,

5

R^4 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

10

R^6 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^7 für Methyl steht,

R^8 und R^9 jeweils für Wasserstoff stehen,

15

und

R^{10} für Wasserstoff steht.

20

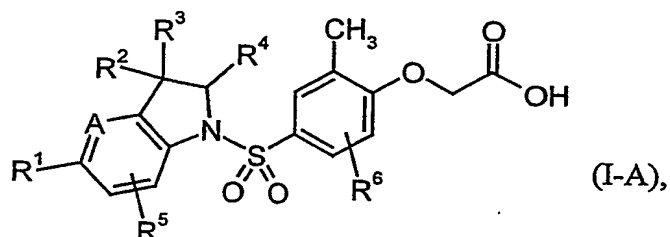
Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen angegebenen Restdefinitionen gelten sowohl für die Endprodukte der Formel (I) als auch entsprechend für die jeweils zur Herstellung benötigten Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte.

25

Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Restdefinitionen werden unabhängig von den jeweilig angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restdefinitionen anderer Kombinationen ersetzt.

30

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I-A)



in welcher

5 R^2 für Wasserstoff steht,

R^3 für Methyl, Isopropyl oder tert.-Butyl steht,

oder

10

R^2 und R^3 beide für Methyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen spiro-verknüpften Cyclohexan-Ring bilden,

und

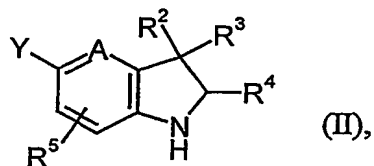
15

A, R^1 , R^4 , R^5 und R^6 jeweils die oben aufgeführte Bedeutung haben.

Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, dass man

20

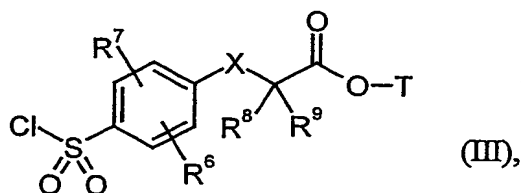
Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher A, R², R³, R⁴ und R⁵ jeweils die oben angegebene Bedeutung haben und

Y für Chlor oder Brom steht,

5 zunächst mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)



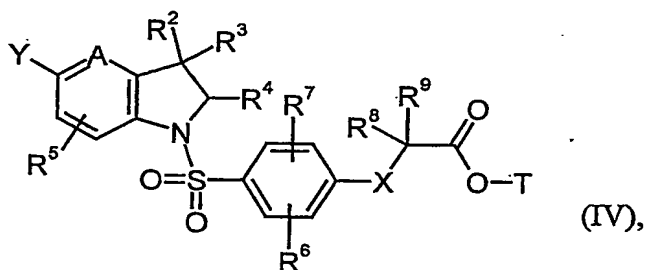
in welcher X, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ jeweils die oben angegebene Bedeutung haben und

10

T für Benzyl oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base in Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

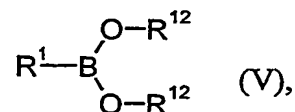
15



in welcher A, T, X, Y, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

20

überführt, diese dann in einer Kupplungsreaktion mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (V)

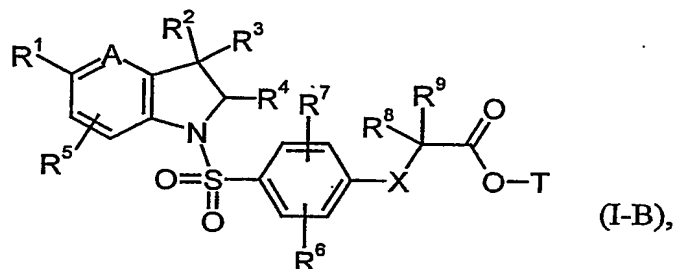


in welcher R^1 die oben angegebene Bedeutung hat und

- 5 R^{12} für Wasserstoff oder Methyl steht oder beide Reste zusammen eine CH_2CH_2 - oder $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2$ -Brücke bilden,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators und einer Base zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I-B)

10



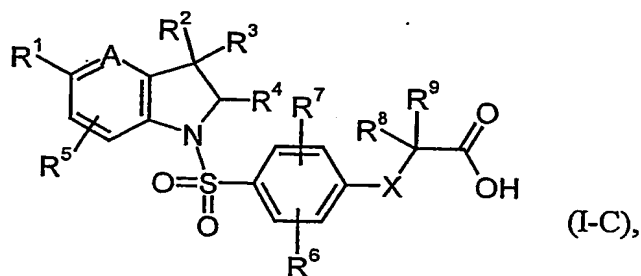
in welcher A, T, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 und R^9 jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

15

umsetzt [vgl. z.B. W. Hahnfeld, M. Jung, *Pharmazie* 1994, 49, 18-20; *idem*, *Liebigs Ann. Chem.* 1994, 59-64],

20

die Verbindungen (I-B) dann mit Säuren oder Basen oder im Falle, dass T für Benzyl steht, auch hydrogenolytisch zu den entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel (I-C)



in welcher A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt und gegebenenfalls die Carbonsäuren (I-C) nach bekannten Methoden zur Veresterung weiter zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I) modifiziert.

Der Kupplungsreaktionsschritt [vgl. (IV) + (V) → (I-B)] und die Esterspaltung [vgl. (I-B) → (I-C)] können bei der zuvor beschriebenen Reaktionssequenz optional auch in umgedrehter Reihenfolge erfolgen; ebenso ist es möglich, bei der Kupplungsreaktion eine basische Esterspaltung *in situ* durchzuführen.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (II) + (III) → (IV) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, N-Methylpyrrolidinon oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind Dichlormethan oder Tetrahydrofuran.

Als Basen für den Verfahrensschritt (II) + (III) → (IV) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkali-

carbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat, Alkalihydride wie Natriumhydrid, oder organische Amine wie Pyridin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin oder N-Methylpiperidin. Besonders bevorzugt sind Aminbasen wie Triethylamin, Pyridin oder Ethyldiisopropylamin, gegebenenfalls in Gegenwart
5 katalytischer Mengen (ca. 10 mol-%) von 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin oder 4-Pyrrolidinopyridin.

Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5, bevorzugt von 1 bis 2.5 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der allgemeinen Formel (III) eingesetzt.

Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +75°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (IV) + (V) → (I-B) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril oder auch Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind Toluol, Dimethylformamid oder Acetonitril.

Als Basen für den Verfahrensschritt (IV) + (V) → (I-B) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat, Alkaliphosphate wie Natrium- oder Kaliumphosphat, oder organische Amine wie Pyridin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin oder N-Methylpiperidin. Besonders
30 bevorzugt sind Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Kaliumphosphat.

Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5, bevorzugt von 2 bis 3 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der allgemeinen Formel (IV) eingesetzt.

- 5 Geeignete Palladium-Katalysatoren für den Verfahrensschritt (IV) + (V) \rightarrow (I-B) sind bevorzugt Palladium(0)- oder Palladium(II)-Verbindungen, die präformiert eingesetzt werden wie beispielsweise [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenyl]palladium(II)-chlorid, Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid oder die in situ aus einer geeigneten Palladiumquelle wie beispielsweise Bis(dibenzylidenaceton)palladium(0) oder Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und einem geeigneten Phosphinligand erzeugt werden können.
- 10

- Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von +20°C bis +100°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.
- 15

- Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (I-B) \rightarrow (I-C) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder N-Methylpyrrolidinon. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind Alkohole wie Methanol oder Ethanol.
- 20
- 25

- Als Basen für den Verfahrensschritt (I-B) \rightarrow (I-C) eignen sich die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie
- 30

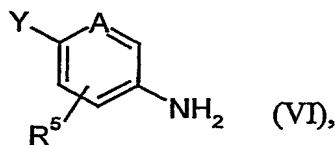
Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat. Besonders bevorzugt sind Lithium- oder Natriumhydroxid.

5 Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5, bevorzugt von 1 bis 3 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der allgemeinen Formel (I-B) eingesetzt.

10 Als Säuren für den Verfahrensschritt (I-B) \rightarrow (I-C) eignen sich die üblichen anorganischen Säuren wie beispielsweise Salzsäure oder Schwefelsäure, oder Sulfonsäuren wie Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure, oder Carbonsäuren wie Trifluoressigsäure.

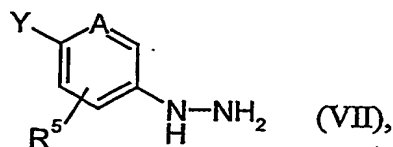
15 Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+100^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von 0°C bis $+30^{\circ}\text{C}$. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind bekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren beispielsweise dadurch hergestellt werden, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



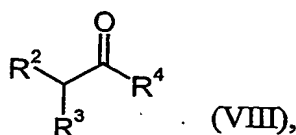
in welcher A, Y und R^5 jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

25 zunächst mit Natriumnitrit und Zinn(II)chlorid in Gegenwart einer Säure in Hydrazin-Derivate der allgemeinen Formel (VII)



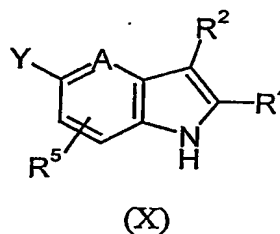
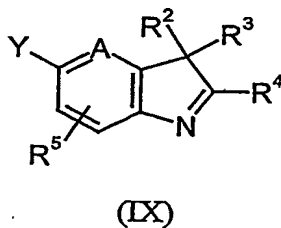
in welcher A, Y und R⁵ jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

- 5 überführt, diese anschließend in Gegenwart einer Säure oder Lewis-Säure, gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (VIII)



10 in welcher R², R³ und R⁴ jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

im Fall, dass R² und R³ in (VIII) beide ungleich Wasserstoff sind, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) bzw. im Fall, dass R³ in (VIII) für Wasserstoff steht, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



in welchen A, Y, R⁴ und R⁵ jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

20 umsetzt und die Verbindungen (IX) bzw. (X) dann mit Hilfe eines Bor-, Aluminium- oder Siliciumhydrids, wie beispielsweise Natriumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid, oder durch Hydrierung in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie

beispielsweise Raney-Nickel, reduziert [für die Verfahrensschritte (VII) + (VIII) → (IX) → (II) vgl. z.B. P.E. Maligres, I. Houpis, K. Rossen, A. Molina, J. Sager, V. Upadhyay, K.M. Wells, R.A. Reamer, J.E. Lynch, D. Askin, R.P. Volante, P.J. Reider, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10983-10992].

5

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (VI) → (VII) sind beispielsweise Ether wie Dioxan, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, N-Methylpyrrolidinon oder Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugtes Lösungsmittel ist Wasser.

10

Als Säuren für den Verfahrensschritt (VI) → (VII) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Säuren. Hierzu gehören bevorzugt Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder Carbonsäuren wie Ameisensäure, Essigsäure oder Trifluoressigsäure, oder Sulfonsäuren wie Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure. Besonders bevorzugt ist halbkonzentrierte bis konzentrierte wässrige Salzsäure, die gleichzeitig als Lösungsmittel dient.

15

Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -30°C bis +80°C, bevorzugt von -10°C bis +25°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

20

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (VII) + (VIII) → (IX) bzw. (X) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Acetonitril

25

30

oder Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Es ist auch möglich, die Reaktion ohne Lösungsmittel durchzuführen. Im Fall, dass R^3 für Wasserstoff und A für CH oder N steht, wird die Reaktion bevorzugt ohne Lösungsmittel zum Produkt (X) durchgeführt, im Fall, dass R^2 und R^3 beide ungleich Wasserstoff sind und A für CH steht, wird die Reaktion bevorzugt in einem Gemisch aus Toluol und Acetonitril zum Produkt (IX) durchgeführt.

Als Säuren für den Verfahrensschritt (VII) + (VIII) \rightarrow (IX) bzw. (X) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Säuren. Hierzu gehören bevorzugt Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder Carbonsäuren wie Ameisensäure, Essigsäure oder Trifluoressigsäure, oder Sulfonsäuren wie Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure. Alternativ eignen sich auch die üblichen Lewissäuren wie beispielsweise Bortrifluorid, Aluminiumtrichlorid oder Zinkchlorid. Die Säure wird hierbei in einer Menge von 1 bis 10 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der allgemeinen Formel (VII), eingesetzt. Im Fall, dass R^3 für Wasserstoff und A für CH oder N steht, wird die Reaktion bevorzugt mit 1 bis 2 Mol Zinkchlorid zum Produkt (X), und im Fall, dass R^2 und R^3 beide ungleich Wasserstoff sind und A für CH steht, bevorzugt mit 2 bis 5 Mol Trifluoressigsäure zum Produkt (IX) durchgeführt.

Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +250°C. Im Fall, dass R^3 für Wasserstoff und A für CH oder N steht, wird die Reaktion bevorzugt in einem Temperaturbereich von +130°C bis +200°C zum Produkt (X) durchgeführt, im Fall, dass R^2 und R^3 beide ungleich Wasserstoff sind und A für CH steht, wird die Reaktion bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis +50°C zum Produkt (IX) durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Für den Verfahrensschritt (IX) bzw. (X) \rightarrow (II) geeignete Reduktionsmittel sind Bor-, Aluminium- oder Siliciumhydride, wie beispielsweise Boran, Diboran, Natriumbor-

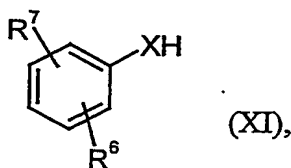
hydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid oder Triethylsilan, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure oder Lewissäure wie beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure, Aluminiumtrichlorid oder Bortrifluorid, oder die Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart eines geeigneten Katalysators wie
5 beispielsweise Palladium auf Aktivkohle, Platinoxid oder Raney-Nickel. Bevorzugt ist bei Verbindungen der allgemeinen Formel (X), worin A für N steht, die Hydrierung unter Verwendung von Raney-Nickel als Katalysator, und im Fall, dass A in (X) für CH steht, die Reduktion unter Verwendung von Natriumcyanoborhydrid. Bei Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) wird vorzugsweise Natriumbor-
10 hydrid verwendet.

Geeignete Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (IX) bzw. (X) \rightarrow (II) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-
15 Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Acetonitril, Essigsäure oder Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist für die Hydrierung der Verbindungen der allgemeinen Formel (X), worin A für N steht, die Verwendung von Ethanol und für die Reduktion im Fall, dass A in (X) für CH steht, die Verwendung von Essigsäure, die als Säurezusatz zum Reduktionsmittel im großen Überschuss gleichzeitig als Lösungsmittel dient. Für die Reduktion der Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) wird vorzugsweise ein Gemisch aus
20 Methanol und Toluol/Acetonitril [aus der Umsetzung (VII) \rightarrow (IX), unter Zusatz von 2 bis 5 Mol Trifluoressigsäure] im Verhältnis 1:1 bis 1:10 verwendet.
25

Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+200^{\circ}\text{C}$. Dabei wird die Hydrierung der Verbindungen (X), worin A für N steht, bevorzugt in einem Temperaturbereich von $+150^{\circ}\text{C}$ bis $+200^{\circ}\text{C}$ durchgeführt, während die Reduktion der Verbindungen (IX) und (X), worin A für CH steht, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -10°C bis $+50^{\circ}\text{C}$ durchgeführt wird. Die
30

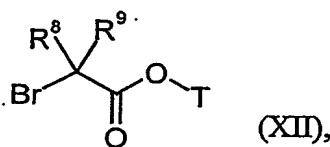
Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 150 bar). Während die Hydrierung der Verbindungen (X), worin A für N steht, vorzugsweise in einem Druckbereich von 50 bis 150 bar Wasserstoff durchgeführt wird, arbeitet man bei der Reduktion der Verbindungen (IX) bzw. (X), worin A für CH steht, im allgemeinen bei Normaldruck.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind bekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren beispielsweise dadurch hergestellt werden, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel (XI)



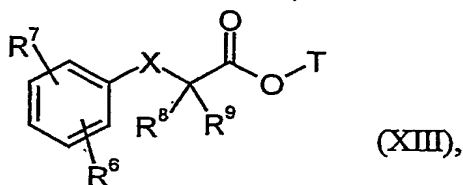
in welcher R^6 , R^7 und X jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

zunächst mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XII)



in welcher R^8 , R^9 und T jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base in eine Verbindung der allgemeinen Formel (XIII)



in welcher R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , X und T jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

- 5 überführt und diese anschließend mit Chlorsulfonsäure umgesetzt [vgl. z.B. P.D. Edwards, R.C. Mauger, K.M. Cottrell, F.X. Morris, K.K. Pine, M.A. Sylvester, C.W. Scott, S.T. Furlong, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2291-2294].

- 10 Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (XI) + (XII) \rightarrow (XIII) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Aceton, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder N-Methylpyrrolidinon. Eben-
 15 so ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist Dimethylformamid oder Aceton.

- 20 Als Basen für den Verfahrensschritt (XI) + (XII) \rightarrow (XIII) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonat wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat, Alkalihydride wie Natriumhydrid, oder organische Amine wie Pyridin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin oder N-Methylpiperidin. Besonders bevorzugt ist Kaliumcarbonat.

- 25 Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5, bevorzugt von 1 bis 2 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der allgemeinen Formel (XI) eingesetzt.

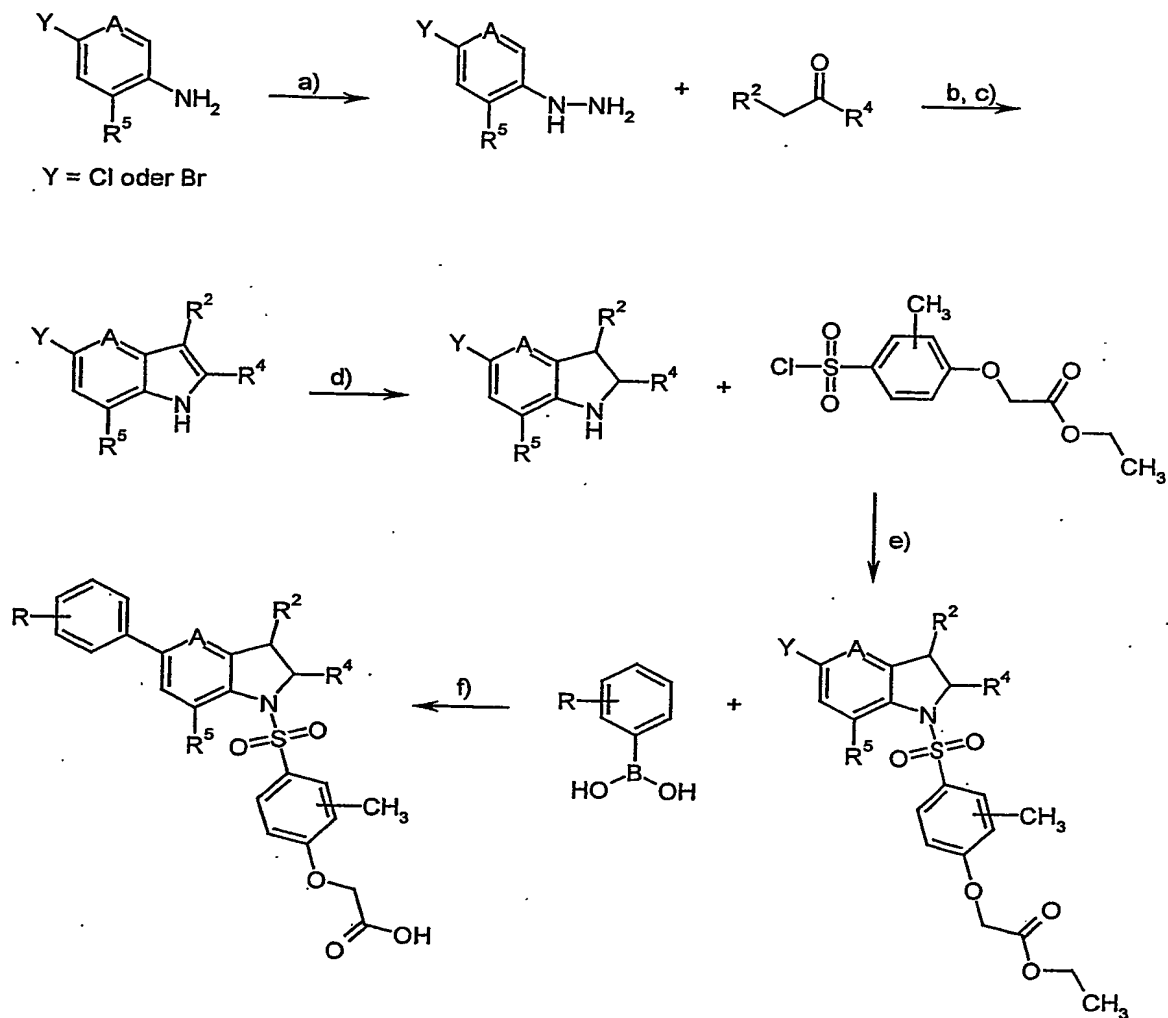
Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+150^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von 0°C bis $+80^{\circ}\text{C}$. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

5

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (V), (VI), (VIII), (XI) und (XII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

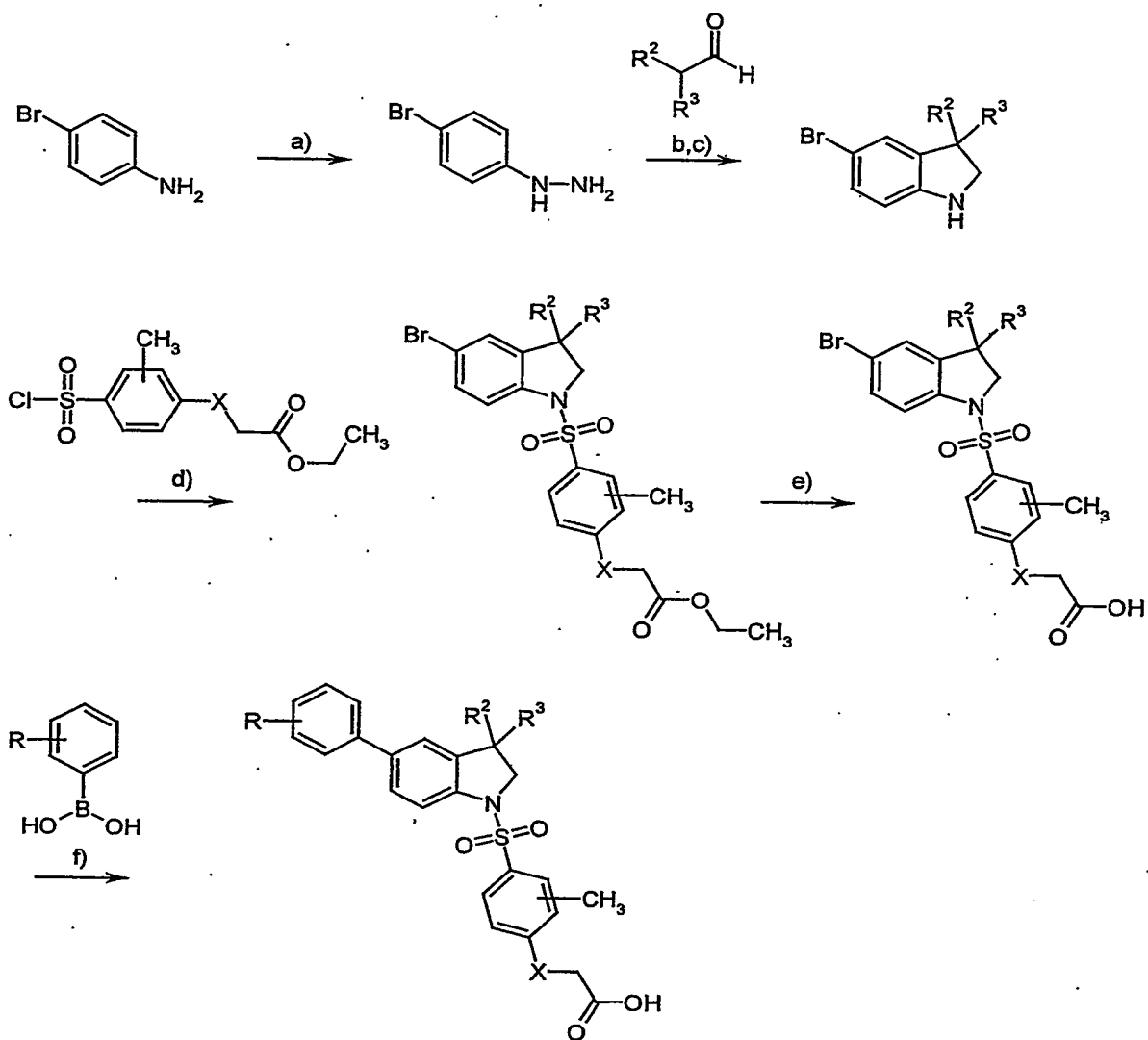
10

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch die folgenden Reaktionsschemata 1 und 2 veranschaulicht werden:

Schema 1

5

a) NaNO_2 , SnCl_2 , HCl ; b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, RT; c) ZnCl_2 , 170°C , 30 min; d) NaCNBH_3 , CH_3COOH , 35°C , 16 h; für $A = \text{N}$: Raney-Nickel, 180°C , 80 bar H_2 ; e) DMAP, TEA, CH_2Cl_2 , RT; f) $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}$, DMF, aq. Na_2CO_3 , 100°C , 15 h.

Schema 2

- a) $\text{NaNO}_2, \text{SnCl}_2, \text{HCl}$; b) TFA, 35°C ; c) $\text{NaBH}_4, \text{CH}_3\text{OH}, -10^\circ\text{C}$; d) THF, TEA, -5°C ; e) KOH, THF/ H_2O , RT; f) Pd-Katalysator, DME, Na_2CO_3 , 60°C , 14 h
- [Literatur zu Reaktionsschritten b, c): P.E. Maligres, I. Houpis, K. Rossen, A. Molina, J. Sager, V. Upadhyay, K.M. Wells, R.A. Reamer, J.E. Lynch, D. Askin, R.P. Volante, P.J. Reider, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10983-10992].

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zeigen ein überraschendes und wertvolles pharmakologisches Wirkungsspektrum und lassen sich daher als vielseitige Medikamente einsetzen. Insbesondere eignen sie sich zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit, zur Myokardinfarkt-Prophylaxe sowie zur Behandlung von Restenose nach Koronarangioplastie oder Stenting. Bevorzugt eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zur Behandlung der Arteriosklerose und Hypercholesterolämie, zur Erhöhung krankhaft niedriger HDL-Spiegel sowie zur Senkung erhöhter Triglycerid- und LDL-Spiegel. Darüber hinaus können sie zur Behandlung von Obesitas, Diabetes, zur Behandlung des metabolischen Syndroms (Glucose-Intoleranz, Hyperinsulinämie, Dyslipidämie und Bluthochdruck infolge von Insulinresistenz), der Leberfibrose und Krebs angewendet werden.

Die neuen Wirkstoffe können allein oder bei Bedarf in Kombination mit anderen Wirkstoffen vorzugsweise aus der Gruppe CETP-Inhibitoren, Antidiabetika, Antioxidantien, Cytostatika, Calciumantagonisten, Blutdrucksenkende Mittel, Thyroidhormone und/oder Thyroidmimetika, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase-Expression, Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, durchblutungsfördernde Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, MTP-Inhibitoren, Aldolase-Reduktase-Inhibitoren, Fibrate, Niacin, Anoretika, Lipase-Inhibitoren und PPAR- α - und/oder PPAR- γ -Agonisten verabreicht werden.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich z.B. *in vitro* durch den im Beispielteil beschriebenen Transaktivierungsassay prüfen.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen *in vivo* lässt sich z.B. durch die im Beispielteil beschriebenen Untersuchungen prüfen.

Für die Applikation der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht, d.h. also oral, parenteral, inhalativ, nasal, sub-

lingual, rektal, äußerlich wie z.B. transdermal, oder lokal wie z.B. bei Implantaten oder Stents. Bei der parenteralen Applikation sind insbesondere intravenöse, intramuskuläre oder subkutane Applikation, beispielsweise als subkutanes Depot, zu nennen. Bevorzugt ist die orale oder parenterale Applikation. Ganz besonders
5 bevorzugt ist die orale Applikation.

Hierbei können die Wirkstoffe allein oder in Form von Zubereitungen verabreicht werden. Für die orale Applikation eignen sich als Zubereitungen u.a. Tabletten, Kapseln, Pellets, Dragees, Pillen, Granulate, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei muss der Wirkstoff in einer solchen
10 Menge vorliegen, dass eine therapeutische Wirkung erzielt wird. Im allgemeinen kann der Wirkstoff in einer Konzentration von 0.1 bis 100 Gew.-%, insbesondere 0.5 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, vorliegen. Insbesondere sollte die Konzentration des Wirkstoffs 0.5 bis 90 Gew.-% betragen, d.h. der Wirkstoff sollte
15 in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Zu diesem Zweck können die Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in die üblichen Zubereitungen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.
20

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie z.B. Paraffine, pflanzliche Öle (z.B. Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z.B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natürliche oder synthetische Gesteinsmehle (z.B. Talkum oder Silikate), Zucker (z.B. Milchzucker), Emulgiermittel, Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat).
25

Im Falle der oralen Applikation können Tabletten selbstverständlich auch Zusätze wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und derglei-
30

chen enthalten. Wässrige Zubereitungen für die orale Applikation können weiterhin mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Bei oraler Applikation werden vorzugsweise Dosierungen von 0.001 bis 5 mg/kg, 5 bevorzugt von 0.005 bis 3 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden appliziert.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung. Die Erfindung ist nicht auf die Beispiele beschränkt.

LC/MS-Methoden:

5 **Methode A:** Säule: Waters Symmetry C18 50 x 2.1 mm, 3.5 µm; 0.5 ml/min; A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, B: Wasser + 0.1% Ameisensäure; 0 min 10% A, 4 min 90% A; 40°C.

10 **Methode B:** Instrument: Finnigan MAT 900S, TSP: P4000, AS3000, UV3000HR; Säule: Symmetry C 18, 150 mm x 2.1 mm, 5.0 µm; Eluent C: Wasser, Eluent B: Wasser + 0.3 g/l 35%-ige Salzsäure, Eluent A: Acetonitril; Gradient: 0.0 min 2% A → 2.5 min 95% A → 5 min 95% A; Ofen: 70°C; Fluss: 1.2 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

15 **Methode C:** Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10% A → 4.0 min 90% A → 6.0 min 90% A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

20 **Methode D:** Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10% A → 4.0 min 90% A → 6.0 min 90% A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

25 **Methode E:** Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Acetonitril + 0.5% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.5% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 4.0 min 10% A → 6.0 min 10% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

30 **Methode F:** Instrument: Micromass TOF-MUX-Interface/Waters600; Säule: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Temperatur: 20°C; Fluss: 0.8 ml/min; Eluent A: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 0% A → 0.2 min 0% A → 2.9 min 70% A → 3.1 min 90% A.

GC/MS:

Trärgas:	Helium
Fluss:	1.5 ml/min
Anfangstemperatur:	60°C
5 Temperaturgradient:	14°C/min bis 300°C, dann 1 min konst. 300°C
Säule:	HP-5 30 m x 320 µm x 0.25 µm
(Filmdicke)	
Anfangszeit:	2 min
Frontinjektor-Temp.: 250°C	

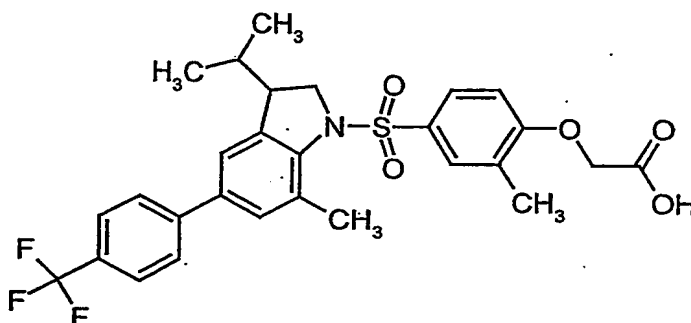
10

Verwendete Abkürzungen:

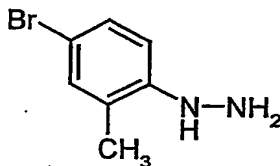
abs.	absolut
aq.	wässrig
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
GC	Gaschromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
MG	Molekulargewicht
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
R _f	Retentionsindex (bei DC)
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

Ausführungsbeispiele:Beispiel 1

5 [4-({3-Isopropyl-7-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-sulfonyl)-2-methylphenoxy]essigsäure

*Stufe a):*

10 1-(4-Brom-2-methylphenyl)hydrazin



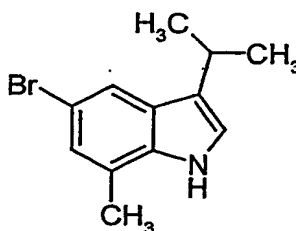
15 50 g (267.7 mmol) 4-Brom-2-methylanilin werden in 190 ml konzentrierter Salzsäure 30 min auf 80°C erwärmt. Nach Abkühlen auf 5°C werden 18.5 g (267.7 mmol) Natriumnitrit in 95 ml Wasser über einen Zeitraum von 30 min zugetropft. Nach 30-minütigem Rühren bei 5°C wird die Reaktionsmischung innerhalb von 45 min zu einer Lösung von 384 g (2 mol) Zinnchlorid in 190 ml konzentrierter Salzsäure getropft. Nach weiteren 45 min bei RT wird die Suspension mit 50%-iger
20 Natronlauge alkalisch gemacht. Der Niederschlag wird abfiltriert und mehrfach mit Dichlormethan und Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Man erhält 43.6 g (81% d.Th.) des Produktes als beige Kristalle.

LC-MS (Methode B): $R_t = 2.06$ min

MS (ESIpos): $m/z = 201$ ($M+H$)⁺

Stufe b):

5 5-Brom-3-isopropyl-7-methyl-1H-indol



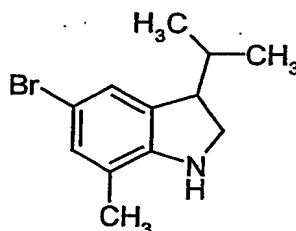
10 7 g (34.8 mmol) 1-(4-Brom-2-methylphenyl)hydrazin werden in 14 ml Ethanol suspendiert und mit 3.9 g (45 mmol) Isovaleraldehyd versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei RT wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Zwischenprodukt ohne weitere Reinigung mit 5.2 g (38 mmol) wasserfreiem Zinkchlorid bei 170°C zusammengeschmolzen. Nach 30-45 min wird die Schmelze auf RT abgekühlt, in Dichlormethan aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure und Wasser

15 extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in Ethylacetat gelöst und an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan-Ethylacetat 9:1). Man erhält 4.2 g (48% d.Th.).

LC-MS (Methode B): $R_t = 3.15$ min

20 MS (ESIpos): $m/z = 253$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-d₆): $\delta = 1.51$ (d, 6 H), 2.67 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

Stufe c):**5-Brom-3-isopropyl-7-methylindolin**

5

4.1 g (16.3 mmol) 5-Brom-3-isopropyl-7-methyl-1H-indol werden in 30 ml Eisessig gelöst und bei RT portionsweise mit 5.1 g (81 mmol) Natriumcyanoborhydrid versetzt. Nach 16-stündigem Erwärmen auf 35°C wird das Reaktionsgemisch mit Wasser hydrolysiert und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in Ethylacetat gelöst und an Kieselgel gereinigt. (Laufmittel: Cyclohexan-Ethylacetat 9:1). Man erhält 1.6 g (39% d.Th.).

10

LC-MS (Methode C): $R_t = 4.27$ min

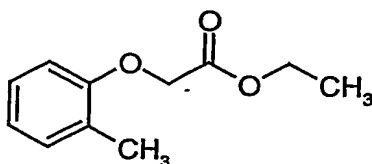
MS (ESIpos): $m/z = 255$ ($M+H$)⁺

15

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-d₆): $\delta = 0.85$ (d, 3 H), 0.97 (d, 3H), 2.04 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.42 (dd, 1H), 3.58 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.02 (s, 1H).

Stufe d):**2-Methylphenoxyessigsäureethylester**

20



10.81 g (0.10 mol) 2-Methylphenol und 13.82 g (0.10 mol) Kaliumcarbonat werden in 100 ml N,N-Dimethylformamid suspendiert und 1 Stunde bei 50°C gerührt. Anschließend werden 18.37 g (0.11 mol) Bromessigsäureethylester zuge tropft und

25

das Gemisch über Nacht bei 50°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Gemisch im Vakuum eingengt, mit Ethylacetat aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Durch Destillation des Rückstandes im Kugelrohr erhält man 18.5 g (95% d.Th.) des gewünschten Produktes.

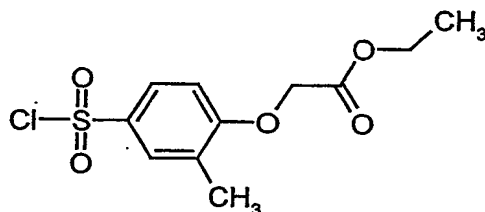
GC-MS: $R_t = 12.50$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 194$ (M)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.29$ (t, 3H), 2.29 (s, 3H); 4.26 (q, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (dt, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.25 (d, 1H).

Stufe e):

Ethyl [4-(chlorsulfonyl)-2-methylphenoxy]acetat



110 g (0.5 mol) Ethyl (2-methylphenoxy)acetat werden in 250 ml Chloroform vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zu der Lösung werden 330 g (2.8 mol) Chlorsulfonsäure langsam zugetropft. Nach vierstündigem Rühren bei RT wird die Reaktionsmischung auf Eis gegossen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es werden 153 g (93% d.Th.) erhalten.

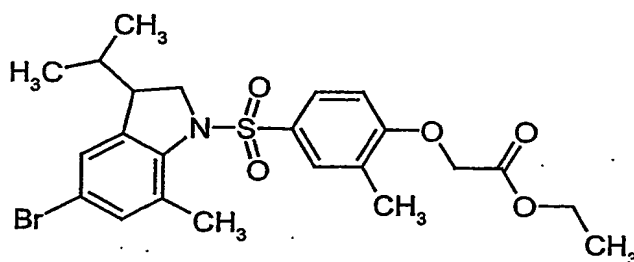
LC-MS (Methode C): $R_t = 3.95$ min

MS (ESIpos): $m/z = 293$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.31$ (t, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.28 (q, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.81 (m, 2H), 7.85 (m, 2H).

Stufe f):

Ethyl {4-[(5-brom-3-isopropyl-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}acetat



2.5 g (9.8 mmol) 5-Brom-3-isopropyl-7-methylindolin werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 3 ml (21 mmol) Triethylamin, 20 mg (0.16 mmol) DMAP und 2.8 g (9.8 mmol) Ethyl [4-(chlorsulfonyl)-2-methylphenoxy]acetat versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan-Ethylacetat 9:1). Man erhält 4.8 g (96% d.Th.).

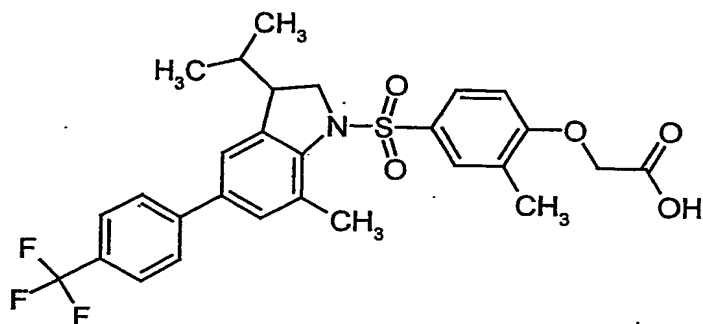
LC-MS (Methode B): $R_t = 3.29$ min

MS (ESIpos): $m/z = 510$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.62$ (d, 3H), 0.82 (d, 3H), 1.29 (t, 3H), 1.84 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 3.56 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 4.27 (q, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.62 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (m, 2H).

Stufe g):

[4-({3-Isopropyl-7-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-sulfonyl)-2-methylphenoxy]essigsäure



0.1 g (0.19 mmol) Ethyl {4-[(5-brom-3-isopropyl-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}acetat werden in 6 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und unter Argon mit 7 mg (0.01 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid sowie mit 48.3 mg (0.25 mmol) 4-Trifluormethylphenylboronsäure versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei 70°C wird 1 ml 2 M Natriumcarbonatlösung zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels präparativer HPLC gereinigt (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 µm; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril, Gradient 0 min 30% B, 5 min 30% B, 50 min 95% B). Es werden 65 mg (60% d.Th.) erhalten.

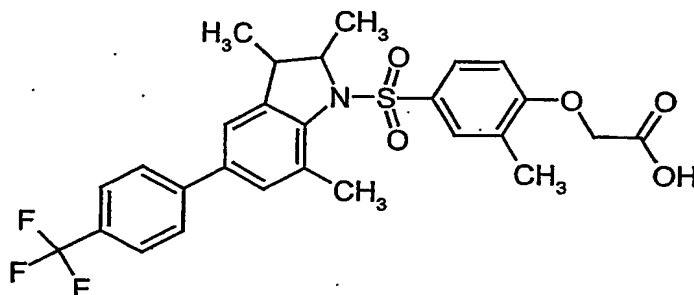
LC-MS (Methode B): $R_t = 3.25$ min

MS (ESIpos): $m/z = 548$ ($M+H$)⁺

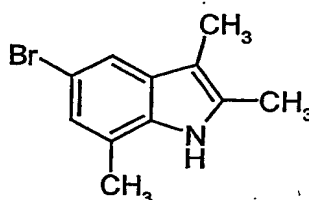
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.80$ (d, 3H), 1.86 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 3.58 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 4.69 (s, 2H), 6.59 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.33 (m, 2H).

Beispiel 2

[2-Methyl-4-({2,3,7-trimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}sulfonyl)phenoxy]essigsäure

*Stufe a):*

5-Brom-2,3,7-trimethyl-1H-indol



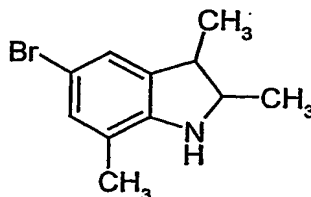
8 g (39.8 mmol) 1-(4-Brom-2-methylphenyl)hydrazin (Beispiel 1 / Stufe a) werden in 14 ml Ethanol suspendiert und mit 3.7 g (52 mmol) Ethylmethylketon versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei RT wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Zwischenprodukt ohne weitere Reinigung mit 5.9 g (43 mmol) wasserfreiem Zinkchlorid bei 170°C zusammengeschmolzen. Nach 30-45 min wird die Schmelze auf RT abgekühlt, in Dichlormethan aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in Ethylacetat gelöst und an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan-Ethylacetat 9:1). Man erhält 3.8 g (40% d.Th.).

LC-MS (Methode D): $R_t = 4.92$ minMS (ESIpos): $m/z = 238$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-d₆): $\delta = 2.24$ (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 9.96 (s, 1H).

Stufe b):

5-Brom-2,3,7-trimethylindolin



5

10

3.8 g (15.8 mmol) 5-Brom-3,7-dimethyl-1H-indol werden in 30 ml Eisessig gelöst und bei RT portionsweise mit 5 g (80 mmol) Natriumcyanoborhydrid versetzt. Nach 16-stündigem Erwärmen auf 35°C wird das Reaktionsgemisch mit Wasser hydrolysiert und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in Ethylacetat gelöst und an Kieselgel gereinigt. (Laufmittel: Cyclohexan-Ethylacetat 9:1). Man erhält 1.4 g (37% d.Th.).

LC-MS (Methode B): $R_t = 2.66$ minMS (ESIpos): $m/z = 240$ ($M+H$)⁺

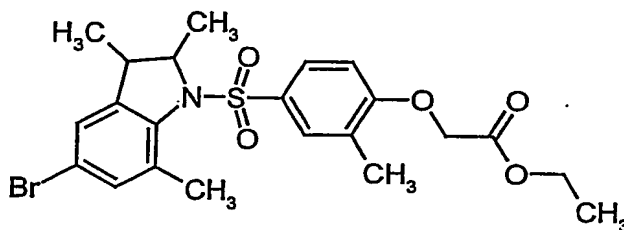
15

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.26$ (d, 3 H), 1.32 (d, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 6.98 (s, 2H).

Stufe c):

Ethyl {4-[(5-brom-2,3,7-trimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}acetat

20



1.3 g (5.7 mmol) 5-Brom-2,3,7-trimethylindolin werden in 4 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 1.7 ml (12.5 mmol) Triethylamin, 20 mg DMAP (0.16 mmol) und 1.6 g (5.7 mmol) Ethyl [4-(chloresulfonyl)-2-methylphenoxy]acetat (Beispiel 1 / Stufe e) versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Nach
 5 Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan-Ethylacetat 9:1). Man erhält 0.6 g (23% d.Th.).

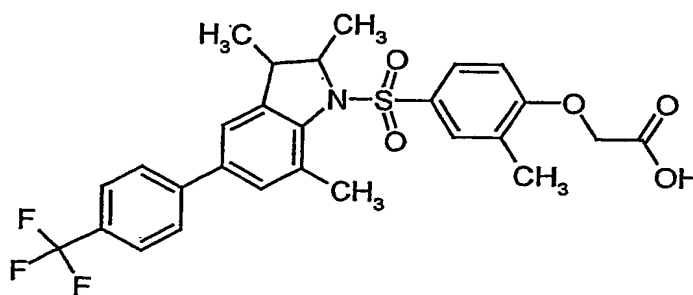
LC-MS (Methode B): $R_t = 3.15$ min

MS (ESIpos): $m/z = 496$ ($M+H$)⁺

10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.56$ (d, 3H), 1.23 (d, 3H), 1.27 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.49 (m, 4H), 3.98 (m, 1H), 4.23 (q, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.64 (d, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.39 (m, 2H).

Stufe d):

15 [2-Methyl-4-({2,3,7-trimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}sulfonyl)phenoxy]essigsäure



20 0.08 g (0.16 mmol) Ethyl {4-[(5-brom-2,3,7-trimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-sulfonyl]-2-methylphenoxy}acetat werden in 6 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und unter Argon mit 7 mg (0.01 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid sowie mit 40 mg (0.21 mmol) 4-Trifluormethylphenylboronsäure versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei 70°C wird 1 ml 2 M Natriumcarbonatlösung
 25 zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das

Rohprodukt mittels präparativer HPLC gereinigt (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 μm ; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril, Gradient 0 min 30% B, 5 min 30% B, 50 min 95% B). Es werden 64 mg (74% d.Th.) erhalten.

LC-MS (Methode C): $R_t = 5.26$ min

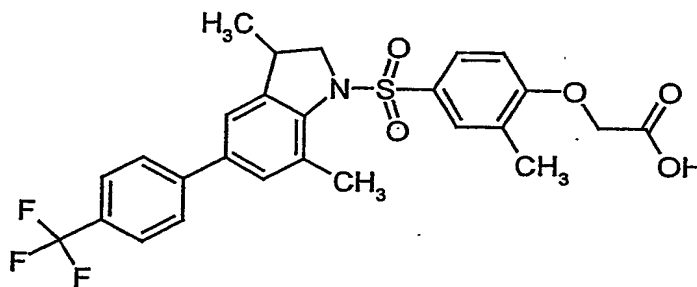
5 MS (ESIpos): $m/z = 534$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.61$ (d, 3H), 0.8 (d, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.90 (d, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.40 (m, 3H).

10

Beispiel 3

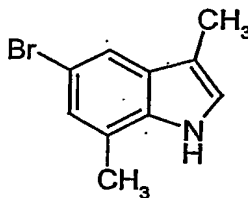
[4-({3,7-Dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}sulfonyl)-2-methylphenoxy]essigsäure.



15

Stufe a):

5-Brom-3,7-dimethyl-1H-indol



20

5 g (24.8 mmol) 1-(4-Brom-2-methylphenyl)hydrazin (Beispiel 1 / Stufe a) werden in 14 ml Ethanol suspendiert und mit 1.8 g (32 mmol) Propionaldehyd versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei RT wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das

Zwischenprodukt ohne weitere Reinigung mit 3.7 g (27 mmol) wasserfreiem Zinkchlorid bei 170°C zusammengeschmolzen. Nach 30-45 min wird die Schmelze auf RT abgekühlt, in Dichlormethan aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in Ethylacetat gelöst und an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan-Ethylacetat 9:1). Man erhält 1.5 g (27% d.Th.).

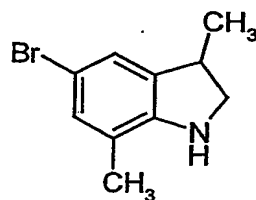
LC-MS (Methode C): $R_t = 4.65$ min

MS (ESIpos): $m/z = 224$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-d₆): $\delta = 2.26$ (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 7.06 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.51 (s, 1H).

Stufe b):

5-Brom-3,7-dimethylindolin



1.4 g (6.4 mmol) 5-Brom-3,7-dimethyl-1H-indol werden in 30 ml Eisessig gelöst und bei RT portionsweise mit 2 g (33 mmol) Natriumcyanoborhydrid versetzt. Nach 16-stündigem Erwärmen auf 35°C wird das Reaktionsgemisch mit Wasser hydrolysiert und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in Ethylacetat gelöst und an Kieselgel gereinigt. (Laufmittel: Cyclohexan-Ethylacetat 9:1). Man erhält 0.79 g (53% d.Th.).

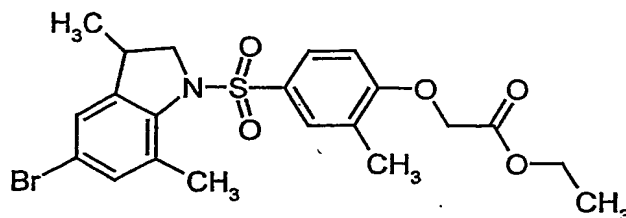
LC-MS (Methode B): $R_t = 2.38$ min

MS (ESIpos): $m/z = 227$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.29$ (d, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.13 (t, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.72 (t, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.03 (s, 1H).

Stufe c):

Ethyl {4-[(5-brom-3,7-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}acetat



5

10

0.7 g (3.4 mmol) 5-Brom-3,7-dimethylindolin werden in 4 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 1 ml (7.4 mmol) Triethylamin, 20 mg DMAP und 1 g (3.4 mmol) Ethyl [4-(chlorosulfonyl)-2-methylphenoxy]acetat (Beispiel 1 / Stufe e) versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan: Ethylacetat 9:1). Man erhält 1.5 g (90% d.Th.).

LC-MS (Methode D): $R_t = 5.25$ min

MS (ESIpos): $m/z = 482$ ($M+H$)⁺

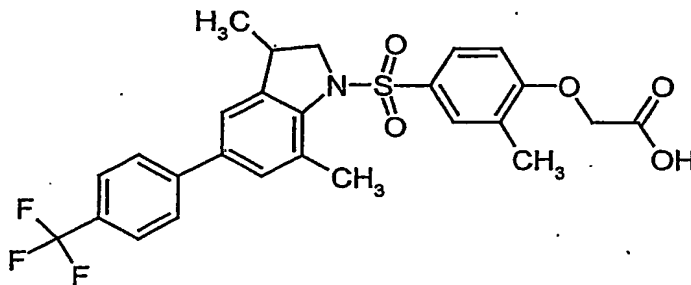
15

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.98$ (d, 3H), 1.28 (t, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 3.31 (dd, 1H), 4.14 (dd, 1H), 4.27 (q, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.26 (m, 3H).

Stufe d):

20

[4-({3,7-Dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}sulfonyl)-2-methylphenoxy]essigsäure



0.1 g (0.2 mmol) Ethyl {4-[(5-brom-3,7-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-sulfonyl]-2-methylphenoxy}acetat werden in 6 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und unter Argon mit 7 mg (0.01 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid sowie mit 51 mg (0.26 mmol) 4-Trifluormethylphenylboronsäure versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei 70°C wird 1 ml 2 M Natriumcarbonatlösung zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels präparativer HPLC gereinigt (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 µm; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril, Gradient 0 min 30% B, 5 min 30% B, 50 min 95% B). Es werden 87 mg (81% d.Th.) erhalten.

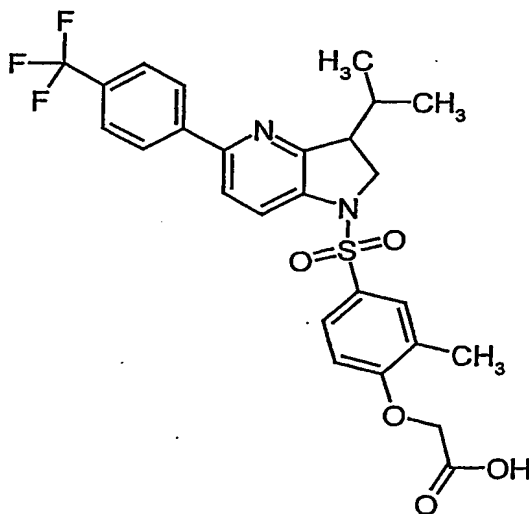
LC-MS (Methode D): $R_t = 5.18$ min

MS (ESIpos): $m/z = 520$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.98$ (d, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 3.31 (dd, 1H), 4.15 (dd, 1H), 4.66 (s, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.27 (m, 3H).

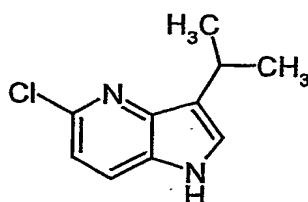
Beispiel 4

[4-({3-Isopropyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}sulfonyl)-2-methylphenoxy]essigsäure



Stufe a):

5-Chlor-3-isopropyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin



5

10

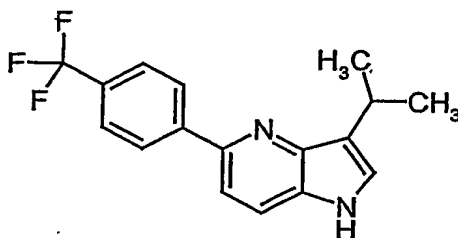
15

20

0.2 g (1.39 mmol) 2-Chlor-5-hydrazinopyridin (Herstellung aus 5-Amino-2-chlorpyridin gemäß GB 259 961) werden in Ethanol suspendiert und mit 0.16 g (1.8 mmol) 3-Methylbutanal versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei RT wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Anschließend wird das Intermediat mit 0.2 g (1.53 mmol) wasserfreiem Zinkchlorid versetzt und im Ölbad auf 170°C erhitzt. Nach 30-minütigem Rühren bei dieser Temperatur wird auf RT abgekühlt. Das Rohprodukt wird in Dichlormethan aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt an Kieselgel gereinigt. (Laufmittel: Cyclohexan-Ethylacetat 1:1). Man erhält 133 mg (49% d.Th.).

LC-MS (Methode B): $R_t = 2.62$ minMS (ESIpos): $m/z = 195$ ($M+H$)⁺¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.36$ (d, 6H), 3.41 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.58 (d, 1H).**Stufe b):**

3-Isopropyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin



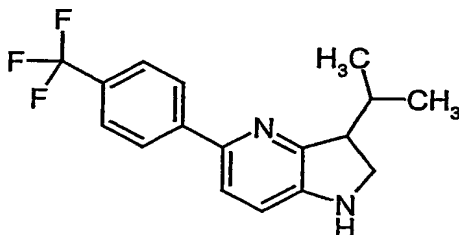
0.1 g (0.51 mmol) 5-Chlor-3-isopropyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin werden unter Argon mit 0.13 g (0.67 mmol) 4-Trifluormethylphenylboronsäure und 0.018 g (0.026 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid in 6 ml DMF vorgelegt und 30 Minuten auf 70°C erwärmt. Nach Zugabe von 1 ml 2 M Natriumcarbonat-Lösung wird die Reaktionsmischung über Nacht auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen wird über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels präparativer HPLC gereinigt (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 µm; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril, Gradient 0 min 30% B, 5 min 30% B, 50 min 95% B). Es werden 100 mg (64% d.Th.) erhalten.

LC-MS (Methode C): $R_t = 4.47$ min

MS (ESIpos): $m/z = 305$ (M+H)⁺

Stufe c):

3-Isopropyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin



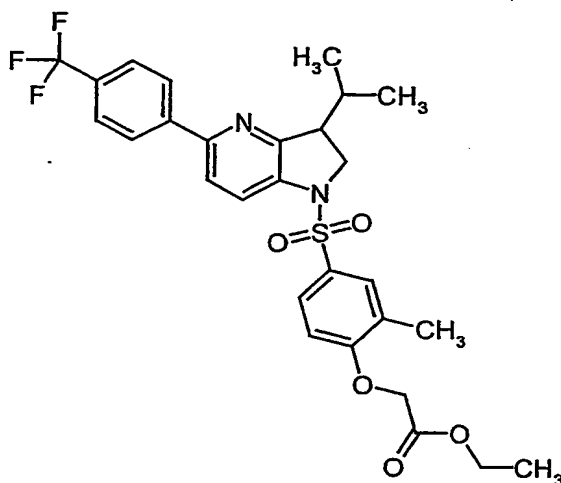
0.085 g (0.279 mmol) 3-Isopropyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin sowie 0.16 g (2.7 mmol) Raney-Nickel werden in 10 ml Decalin vorgelegt und bei 80 bar 16 h bei 180°C hydriert. Das Produkt wird mit Methanol extrahiert und ohne weitere Reinigung für den nächsten Reaktionsschritt verwendet.

LC-MS (Methode D): $R_t = 5.00$ min

MS (ESIpos): $m/z = 307$ (M+H)⁺

Stufe d):

Ethyl [4-({3-isopropyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl} sulfonyl)-2-methylphenoxy]acetat



0.085 mg (0.277 mmol) 3-Isopropyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin werden in 2 ml absolutem THF gelöst und mit 0.081 g (0.277 mmol) Ethyl [4-(chloresulfonyl)-2-methylphenoxy]acetat (Beispiel 1 / Stufe e) sowie 0.085 ml (0.61 mmol) Triethylamin und 4 mg (0.028 mmol) DMAP versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht auf 45°C erwärmt. Anschließend wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels präparativer HPLC gereinigt (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 µm; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril, Gradient 0 min 30% B, 5 min 30% B, 50 min 95% B). Es werden 37 mg (24% d.Th.) erhalten.

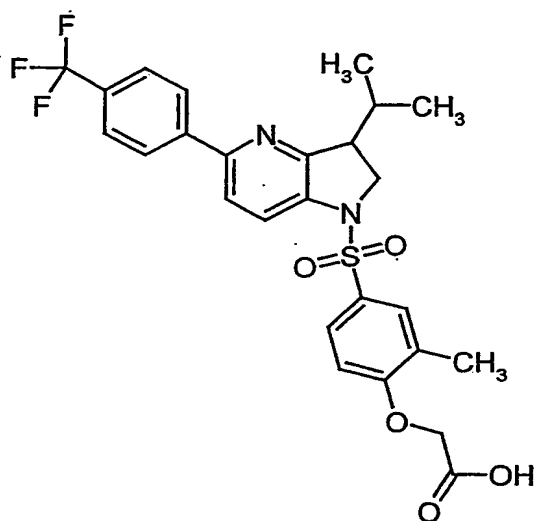
LC-MS (Methode E): $R_t = 4.78$ min

MS (ESIpos): $m/z = 563$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.82$ (d, 3H), 1.06 (d, 3H), 1.45 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.91 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.92 (m, 5H), 7.99 (d, 2H), 8.34 (d, 2H).

Stufe e):

[4-({3-Isopropyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}sulfonyl)-2-methylphenoxy]essigsäure



0.029 g (0.052 mmol). Ethyl [4-({3-isopropyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}sulfonyl)-2-methylphenoxy]acetat werden in 1 ml THF gelöst und mit 0.5 ml 1 N Natronlauge versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Ansäuern mit konzentrierter Salzsäure wird mit Dichlormethan extrahiert. Man trocknet über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Es werden 27 mg (97% d.Th.) erhalten.

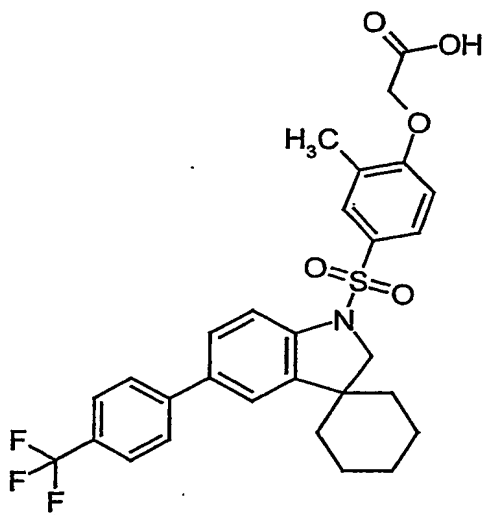
LC-MS (Methode E): $R_t = 4.43$ min

MS (ESIpos): $m/z = 535$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0.82$ (d, 3H), 1.06 (d, 3H), 1.45 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.91 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.92 (m, 5H), 7.99 (d, 2H), 8.34 (d, 2H).

Beispiel 5

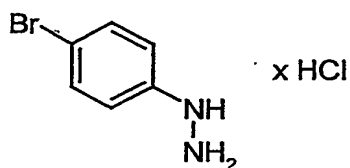
(4-{{5-(4-Trifluormethylphenyl)-2,3-dihydro-3-spiro-1'-cyclohexyl-1H-indol-1-yl}-sulfonyl}-2-methylphenoxy)essigsäure



Stufe a):

4-Bromphenylhydrazin-Hydrochlorid

5



Eine Lösung von 32.0 g (186 mmol) 4-Bromanilin in 200 ml konzentrierter Salzsäure wird unter Rühren auf 0°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wird eine Lösung von 12.8 g (186 mmol) Natriumnitrit in 150 ml Wasser zugegeben. Die so entstandene Diazoniumlösung wird unter Rühren bei 0-4°C zu einer Lösung von 42.7 g (225 mmol) Zinn(II)chlorid in 100 ml konzentrierter Salzsäure getropft. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen und anschließend aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhält 17.2 g (41% d.Th.) des Produktes als Feststoff.

15

R_f (Dichlormethan / Methanol 40:1) = 0.46

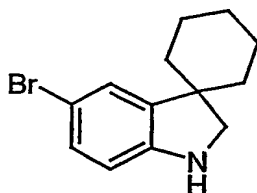
UV [nm] = 198, 234, 284

MS (ESIpos): m/z = 187, 189 $[M+H]^+$

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ = 6.93 (2H, d), 7.46 (2H, d), 8.39 (1H, s, br.), 10.23 (3H, s, br.).

Stufe b):

5 5-Brom-2,3-dihydro-3-spiro-1'-cyclohexyl-1H-indol



Ein Gemisch von 90 ml Toluol / Acetonitril (49:1) wird 5 Minuten mit Argon gespült
10 und dann mit 6.00 g (26.8 mmol) 4-Bromphenylhydrazin-Hydrochlorid versetzt.
Anschließend tropft man langsam 7.41 ml (96.2 mmol) Trifluoressigsäure zu, wobei
darauf geachtet wird, dass die Temperatur 35°C nicht überschreitet. Anschließend
hält man die Temperatur auf 35°C und tropft langsam innerhalb von 2 h eine Lösung
von 3.27 g (29.2 mmol) Cyclohexancarbaldehyd in 8.4 ml Toluol / Acetonitril (49:1)
15 zu. Man rührt 4 h bei 35°C und 2 h bei Raumtemperatur. Anschließend wird auf
-10°C gekühlt und mit 8.0 ml Methanol versetzt. Innerhalb von 30 min werden 1.64
mg (43.3 mmol) festes Natriumborhydrid in Portionen zugegeben, wobei die
Temperatur -2°C nicht überschreiten darf. Nach beendeter Zugabe wird 1 h bei 0°C
gerührt. Nach Zugabe von 150 ml einer 6 gew.-%igen Lösung von Ammoniak in
20 Wasser werden die Phasen getrennt und die organische Phase mit je 3 ml Acetonitril
und Methanol versetzt. Anschließend wird die organische Phase mit 150 ml einer
15%-igen Lösung von Natriumchlorid in Wasser gewaschen und über Natriumsulfat
getrocknet. Es wird durch 150 g Kieselgel filtriert und zweimal mit je 200 ml
Diethylether nachgewaschen. Das organische Filtrat wird im Vakuum eingengt und
25 über 200 g Kieselgel (70-230 mesh) chromatographiert. Zunächst werden mit Cyclo-
hexan die Nebenprodukte eluiert, anschließend wird mit einem Gemisch Cyclo-
hexan/Diethylether (20:1) das Produkt eluiert. Man erhält 4.25 g (50% d.Th.) Fest-
stoff.

R_f (Petrolether / Ethylacetat 5:1) = 0.4

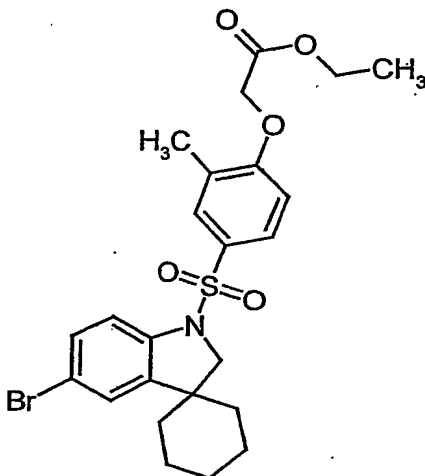
MS (ESIpos): m/z = 266, 268 $[M+H]^+$

UV [nm] = 200, 270, 276

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 1.20-1.69 (10H, m), 3.30 (2H, d), 5.65 (1H, s),
5 6.39 (1H, d), 7.01 (1H, dd), 7.07 (1H, d).

Stufe c):

Ethyl {4-[(5-brom-2,3-dihydro-3-spiro-1'-cyclohexyl-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}acetat



Eine Lösung von 4.5 g (16.9 mmol) 5-Brom-2,3-dihydro-3-spiro-1'-cyclohexyl-1H-indol, 5.18 ml (37.2 mmol) Triethylamin und 210 mg (1.69 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 60 ml absolutem Tetrahydrofuran wird auf -5°C gekühlt und bei dieser Temperatur tropfenweise mit einer Lösung von 4.95 g (16.91 mmol) Ethyl [4-(chloresulfonyl)-2-methylphenoxy]acetat (Beispiel 1 / Stufe e) in 40 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt. Es wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 150 ml destilliertem Wasser versetzt. Es wird dreimal mit je 150 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 200 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird mit 150 g Kieselgel (70-230 mesh) flash-chromato-

graphisch gereinigt. Zum Eluieren wird ein Gemisch aus Cyclohexan und Ethylacetat (6:1) verwendet. Man erhält 8.25 g (93% d.Th.) des Produktes als Hartschaum.

R_f (Petrolether / Ethylacetat 3:1) = 0.6

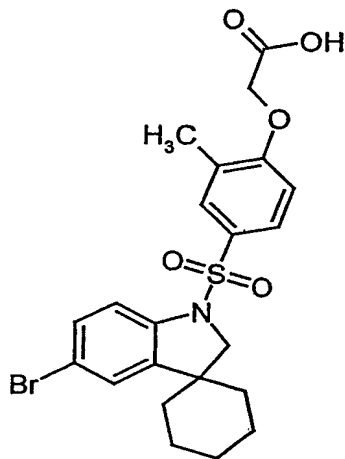
MS (ESIpos): m/z = 508, 510 $[M+H]^+$

5 UV [nm] = 202, 238, 258

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ = 1.16 (3H, t), 1.05-1.55 (10H, m), 2.20 (3H, s), 3.67 (2H, s), 4.13 (2H, q), 4.89 (2H, s), 7.00 (1H, dd), 7.34-7.42 (3H, m), 7.55 (1H, dd), 7.68 (1H, d).

10 *Stufe d):*

{4-[(5-Brom-2,3-dihydro-3-spiro-1'-cyclohexyl-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}essigsäure



15

20

Zu einer Lösung von 3.3 g (6.32 mmol) Ethyl {4-[(5-brom-2,3-dihydro-3-spiro-1'-cyclohexyl-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}acetat in 16 ml Tetrahydrofuran wird eine Lösung von 0.53 g (9.47 mmol) Kaliumhydroxid in 8 ml Wasser gegeben. Man rührt eine Stunde bei Raumtemperatur und versetzt dann mit 0.49 g (3.16 mmol) Natriumdihydrogenphosphatdihydrat. Man entfernt das Tetrahydrofuran im Vakuum und verdünnt den Rückstand mit 40 ml Wasser. Es wird einmal mit 40 ml Diethylether gewaschen. Die wäßrige Phase wird mit 1 N Salzsäure auf pH 2. gestellt und dreimal mit je 40 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase

wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhält 2.55 g (82% d.Th.) des Produktes als Hartschaum.

R_f (Petrolether / Ethylacetat 1:3) = 0.14

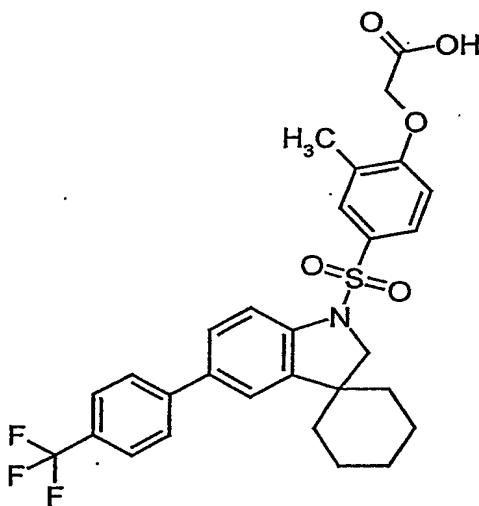
MS (ESIpos): m/z = 494, 496 $[M+H]^+$

5 UV [nm] = 206, 238, 258

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ = 1.09-1.76 (10H, m), 2.19 (3H, s), 3.78 (2H, s), 4.78 (2H, s), 6.96 (1H, d), 7.37 (3H, d), 7.60 (1H, dd), 7.68 (1H, s), 13.2 (1H, s, br.).

Stufe e):

10 (4-{[5-(4-Trifluormethylphenyl)-2,3-dihydro-3-spiro-1'-cyclohexyl-1H-indol-1-yl]-sulfonyl}-2-methylphenoxy)essigsäure



15 Unter Argonatmosphäre wird zu 84.9 mg (0.45 mmol) 4-Trifluormethylboronsäure eine Lösung aus 170 mg (0.34 mmol) {4-[(5-Brom-2,3-dihydro-3-spiro-1'-cyclohexyl-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}essigsäure und 6.2 mg (8.5 μmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid in 3 ml 1,2-Dimethoxyethan gegeben. Unter kräftigem Rühren werden 0.76 ml einer 2 N Natriumcarbonat-

20 Lösung zugegeben. Man rührt über Nacht bei 60°C. Bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 8.50 mg (0.048 mmol) 1,3,5-Triazin-2,4,6-trithiol versetzt. Es wird mit 5 N Trifluoressigsäure in Wasser auf pH 4-5 eingestellt und das Lö-

sungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit RP-HPLC (Kroma-Sil 50 x 20 mm, Eluent A: Wasser mit 0.3% Trifluoressigsäure, Eluent B: Acetonitril, 0 min A:B = 1:1, 7 min A:B = 1:4, 8 min A:B = 1:9). Man erhält 116 mg (61% d.Th.) eines Feststoffes.

5 R_f (Methylenchlorid / Methanol 10:1) = 0.28

MS (ESIpos): m/z = 560 $[M+H]^+$

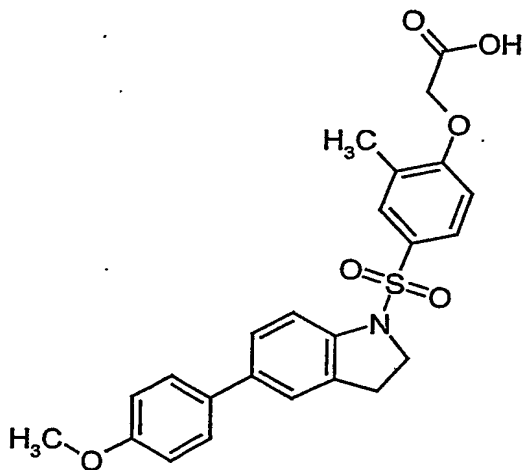
UV [nm] = 200, 292

1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ = 1.09-1.55 (10H, m), 2.20 (3H, s), 3.83 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.97 (1H, d), 7.57-7.88 (9H, m), 13.11 (1H, s).

10

Beispiel 6

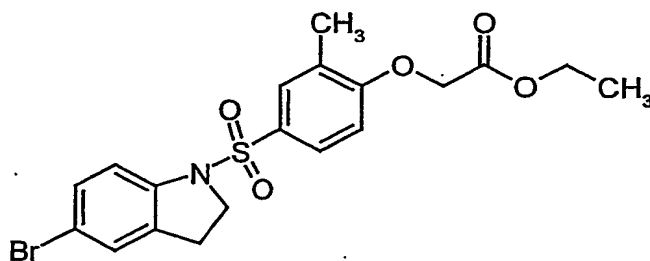
(4-{[5-(4-Methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]sulfonyl}-2-methylphenoxy)-essigsäure



15

Stufe a):

Ethyl{4-[(5-brom-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}acetat



5 Eine Lösung von 792 mg (4.00 mmol) 5-Bromindolin, 1.23 ml (8.80 mmol) Triethylamin und 48.9 mg (0.400 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 12 ml Tetrahydrofuran wird bei einer Temperatur von -5 bis 0°C tropfenweise mit einer Lösung von 1.17 g (4.00 mmol) Ethyl [4-(chlorsulfonyl)-2-methylphenoxy]acetat (Beispiel 1 / Stufe e) in 8 ml Tetrahydrofuran versetzt. Man lässt auf Raumtemperatur kommen und rührt weitere 2 h. Die Reaktionslösung wird mit 30 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 1.5 g Rohprodukt, das flash-chromatographisch (Kieselgel 70-230 mesh, Eluent: Cyclohexan / Ethylacetat 5:1) aufgereinigt wird. Man erhält 1.26 g (69% d.Th.) des Produktes als Feststoff.

R_f (Petrolether/Ethylacetat 4:1) = 0.25

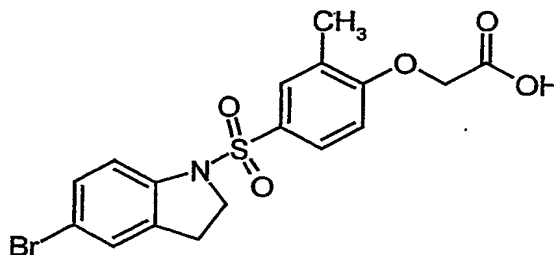
15 MS (ESIpos): $m/z = 454$ $[M+H]^+$

UV [nm] = 200, 208, 240

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): $\delta = 1.17$ (3H, t), 2.20 (3H, s), 2.93 (2H, t), 3.88 (2H, t), 4.14 (2H, q), 4.90 (2H, s), 7.00 (1H, d), 7.35-7.42 (3H m), 7.58-7.65 (2H, m).

20 *Stufe b):*

4-[(5-Brom-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxyessigsäure



5 Eine Lösung von 310 mg (0.682 mmol) Ethyl{4-[(5-brom-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}acetat in 2 ml Tetrahydrofuran wird mit einer Lösung von 57.4 mg (1.02 mmol) Kaliumhydroxid in 1 ml Wasser versetzt. Man rührt 45 Minuten bei Raumtemperatur und entfernt dann das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird mit 3 ml Wasser verdünnt und mit 1 N Salzsäure auf pH 2 gestellt. Der entstehende Niederschlag wird über eine Filterkartusche abgesaugt. Der Niederschlag wird zweimal mit je 2 ml Wasser gewaschen und im Vakuum
10 getrocknet. Man erhält 279 mg (96% d.Th.) des Produktes als Feststoff.

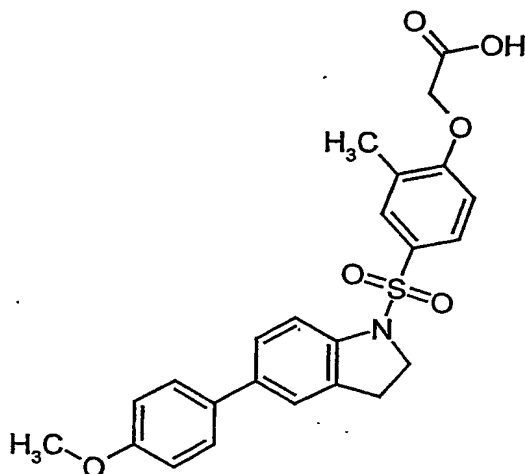
MS (ESIpos): $m/z = 426, 428 [M+H]^+$

UV [nm] = 200, 238

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 2.19$ (3H, s), 2.93 (2H, t), 3.89 (2H, t), 4.79 (2H, s), 6.97 (1H, d), 7.31-7.41 (3H, m), 7.57-7.65 (2H, m).

15 *Stufe c):*

(4-[[5-(4-Methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]sulfonyl]-2-methylphenoxy)-essigsäure



Unter Argonatmosphäre werden 54.7 mg (0.360 mmol) 4-Methoxyphenylboronsäure und 33.6 mg (0.792 mmol) Lithiumchlorid vorgelegt. Eine Lösung von 128 mg (0.300 mmol) 4-[(5-Brom-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy-essigsäure und 3.5 mg (3.0 μ mol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) werden in 3 ml 1,2-Dimethoxyethan zugegeben. Unter kräftigem Rühren werden 660 μ l einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung in Wasser zugegeben. Man lässt über Nacht bei 60°C und anschließend auf Raumtemperatur abkühlen. Die Reaktionslösung wird mit 8.50 mg (0.048 mmol) 1,3,5-Triazin-2,4,6-trithiol und 9.0 mg (0.041 mmol) 2,2-Bis(hydroxymethyl)-2,2',2''-nitrilotriethanol versetzt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit 2 ml eines Lösungsmittel-Gemisches aus Cyclohexan/Ethylacetat (2:1) gewaschen, mit einem Gemisch aus 3 ml 1,2-Dimethoxyethan und 0.6 ml Wasser aufgenommen und mit 0.66 ml 5 N Trifluoressigsäure angesäuert ($\text{pH} \leq 4$). Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Tetrahydrofuran aufgenommen und über eine präparative RP-HPLC (Kroma-Sil 50 x 20 mm, Eluent A: Wasser mit 0.3% Trifluoressigsäure, Eluent B: Acetonitril, 0 min A:B = 9:1, 2 min A:B = 9:1, 7 min A:B = 1:9, 8 min A:B = 1:9) gereinigt. Man erhält 107 mg (79% d.Th.) des Produktes als Lyophilisat.

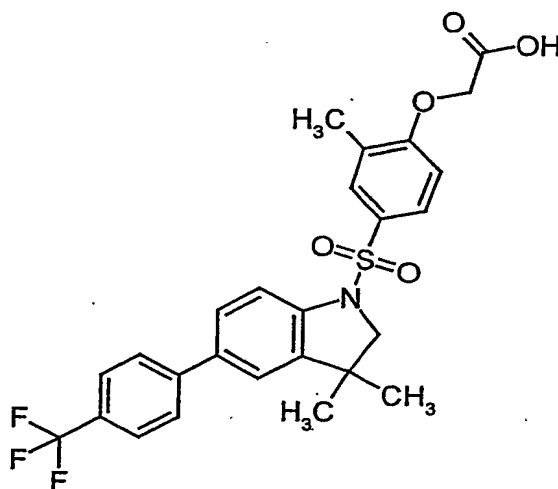
MS (ESIpos): $m/z = 454$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

UV [nm] = 204, 246, 280

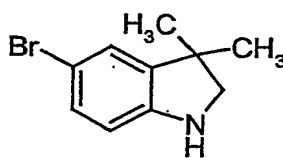
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ = 2.19 (3H, s), 2.97 (2H, t), 3.77 (3H, s), 3.91 (2H, t), 4.78 (2H, s), 6.97 (3H, d), 7.39-7.53 (5H, m), 7.62-7.64 (2H, m).

Beispiel 7

- 5 (4-{[5-(4-Trifluormethylphenyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]sulfonyl}-2-methylphenoxy)essigsäure

**Stufe a):**

- 10 5-Brom-3,3-dimethylindolin



- 15 Ein Gemisch von 45 ml Toluol / Acetonitril (49:1) wird 5 Minuten mit Argon gespült und dann mit 3.00 g (13.4 mmol) 4-Bromphenylhydrazin versetzt. Anschließend fügt man langsam 3.71 ml (48.1 mmol) Trifluoressigsäure zu, wobei darauf geachtet wird, dass die Temperatur 35°C nicht überschreitet. Anschließend hält man die Temperatur auf 35°C und tropft langsam innerhalb von 2 h eine Lösung von 1.05 g (14.6 mmol) iso-Butyraldehyd in 4 ml Toluol / Acetonitril (49:1) zu. Man rührt 4 h bei 35°C und 2 h bei Raumtemperatur. Anschließend wird auf -10°C gekühlt, mit 4.0 ml Methanol versetzt und innerhalb von 30 min 819 mg (21.7 mmol) festes Natriumborhydrid in
- 20

Portionen zugegeben. Dabei darf die Temperatur -2°C nicht überschreiten. Nach beendeter Zugabe wird 1 h bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von 150 ml einer 6 gew.-%igen Lösung von Ammoniak in Wasser werden die Phasen getrennt und die organische Phase wird mit je 1.5 ml Acetonitril und Methanol versetzt. Anschließend wird die organische Phase mit 150 ml einer 15%-igen Lösung von Natriumchlorid in Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es wird durch 100 g Kieselgel filtriert und zweimal mit je 200 ml Diethylether nachgewaschen. Das organische Filtrat wird im Vakuum eingengt und über 100 g Kieselgel chromatographiert. Zunächst werden mit Cyclohexan die Nebenprodukte eluiert, anschließend wird mit einem Gemisch Cyclohexan / Diethylether (20:1) das Produkt eluiert. Man erhält 1.78 g (54% d.Th.) des Produkts als Öl.

R_f (Petrolether/Ethylacetat 5:1) = 0.47

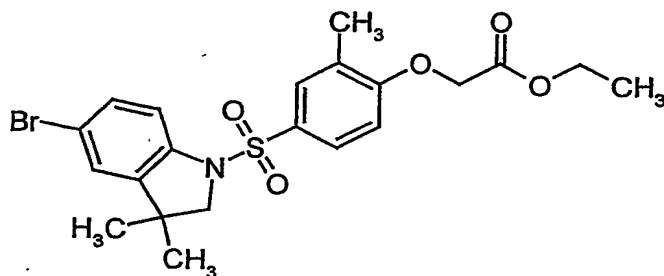
UV [nm] = 200, 268, 276

MS (ESIpos): m/z = 226 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ = 1.20 (6H, s), 3.18 (2H, d), 5.66 (1H, s, br.), 6.42 (1H, d), 7.02 (1H, dd), 7.10 (1H, d).

Stufe b):

Ethyl 4-[(5-brom-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}acetat



Eine Lösung von 920 mg (4.07 mmol) 5-Brom-3,3-dimethylindolin, 906 mg (8.95 mmol) Triethylamin und 49.7 mg (0.407 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 12.5 ml absolutem Tetrahydrofuran wird auf -5°C gekühlt und bei dieser Temperatur tropfen-

weise mit einer Lösung von 1.19 g (4.07 mmol) Ethyl [4-(chlorsulfonyl)-2-methylphenoxy]acetat (Beispiel 1 / Stufe e) in 10 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt. Es wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 100 ml destilliertem Wasser versetzt. Es wird dreimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten
5 organischen Phasen werden mit 200 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird mit 150 g Kieselgel flash-chromatographisch gereinigt. Man erhält 1.74 g (89% d.Th.) des Produktes als Hartschaum.

R_f (Petrolether/Ethylacetat 3:1) = 0.48

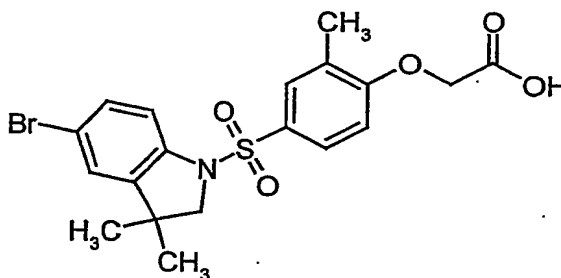
10 LC-MS (Methode A): R_t = 5.18 min

MS (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$

UV [nm] = 200, 238, 256

Stufe c):

15 {4-[(5-Brom-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}-essigsäure



20 Eine Lösung von 990 mg (2.05 mmol) Ethyl {4-[(5-brom-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}acetat in 5 ml Tetrahydrofuran wird mit einer Lösung von 173 mg (3.08 mmol) Kaliumhydroxid in 2.5 ml Wasser versetzt und 45 min bei RT gerührt. Es werden 160 mg (1.03 mmol) Natriumdihydrogenphosphatdihydrat zugegeben. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der
25 Rückstand wird mit 40 ml Wasser versetzt und mit 20 ml Diethylether gewaschen. Dann wird mit 1 N Salzsäurelösung auf pH 2 eingestellt und dreimal mit je 20 ml

Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 805 mg (86% d.Th.) des Produktes als Hartschaum.

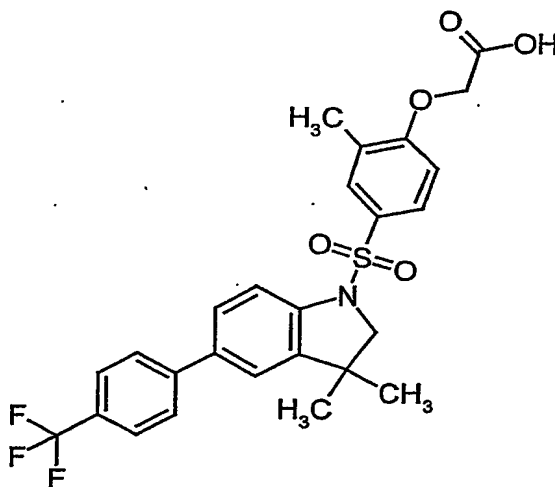
R_f (Dichlormethan/Methanol 10:1) = 0.31

MS (ESIpos): m/z = 454, 456 $[M+H]^+$

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ = 1.10 (6H, s), 2.21 (3H, s), 3.64 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.99 (1H, d), 7.33-7.41 (3H, m), 7.62 (1H, dd), 7.65 (1H, s), 13.05 (1H, s, br.).

Stufe d):

10 (4-{[5-(4-Trifluormethylphenyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]sulfonyl}-2-methylphenoxy)essigsäure



15 Eine Lösung von 77.2 mg (0.17 mmol) {4-[(5-Brom-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}essigsäure und 6.2 mg (8.5 μmol) 1.1'-Bis-(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid in 1.5 ml 1,2-Dimethoxyethan wird unter Argon zu 38.0 mg (0.20 mmol) 4-Trifluormethylphenylboronsäure gegeben.

20 Anschließend fügt man unter kräftigem Rühren 374 μl einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung in Wasser zu und rührt 17 h unter Argon bei 60°C. Zur Entfernung von Palladium werden zum Reaktionsgemisch 8.50 mg (0.048 mmol) 1,3,5-Triazin-2,4,6-trithiol zugegeben und mit 5 N Trifluoressigsäure in Wasser neutralisiert. Es wird im

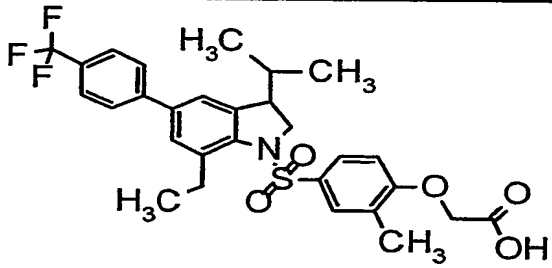
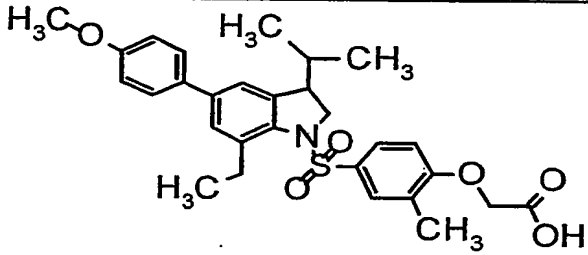
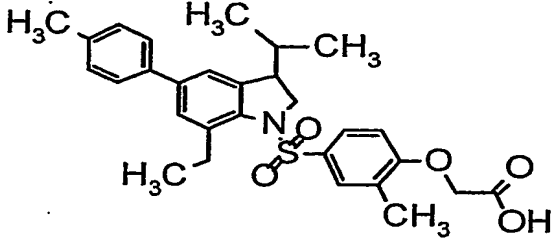
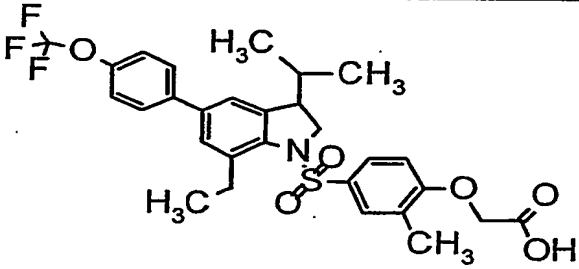
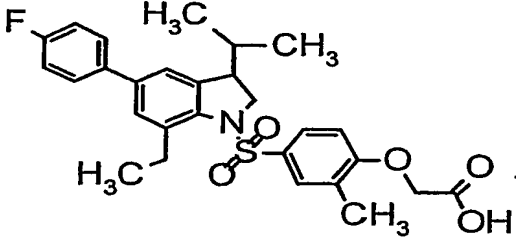
Vakuum eingeengt und der Rückstand in 3 ml eines Gemisches aus Dichlormethan und Methanol (5:1) aufgenommen und über eine mit 2 g Kieselgel gefüllte Kartusche filtriert. Das Produkt wird mit 20 ml des Dichlormethan/Methanol-Gemisches (5:1) eluiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in einem Gemisch aus 400 µl Tetrahydrofuran und 200 µl Dimethylsulfoxid gelöst und mit Reversed-Phase-HPLC chromatographiert (Kroma-Sil, 50 x 20 mm, Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril mit 0.3% Trifluoressigsäure, Gradient 0 min 50% A, 50% B; 7 min 20% A und 80% B; 8 min 10% A und 90% B). Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man erhält 46.1 mg (52% d.Th.) des Produktes als Feststoff.

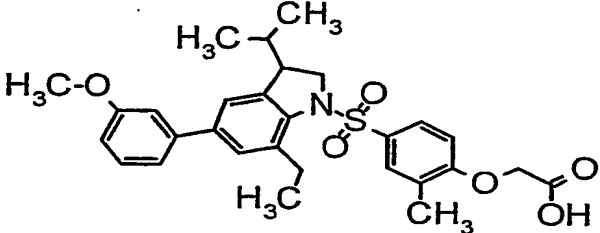
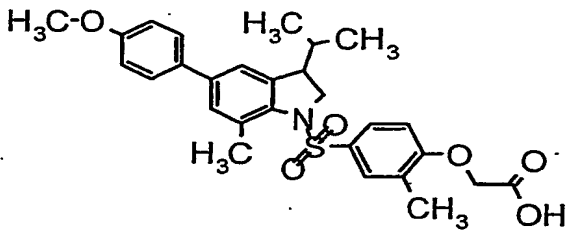
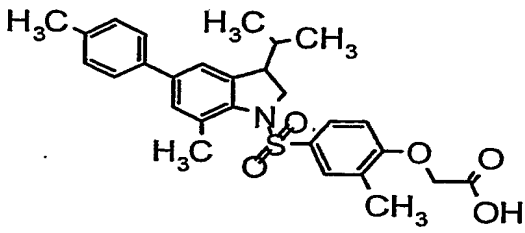
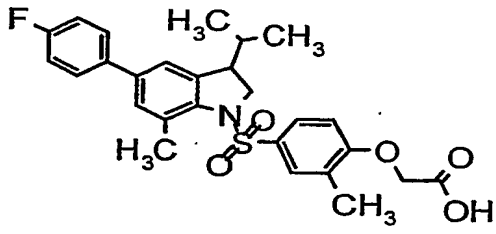
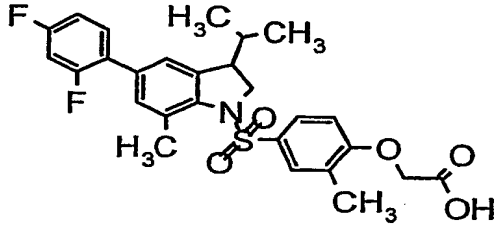
LC-MS (Methode A): $R_t = 5.15$ min

MS (ESIpos): $m/z = 520$ $[M+H]^+$

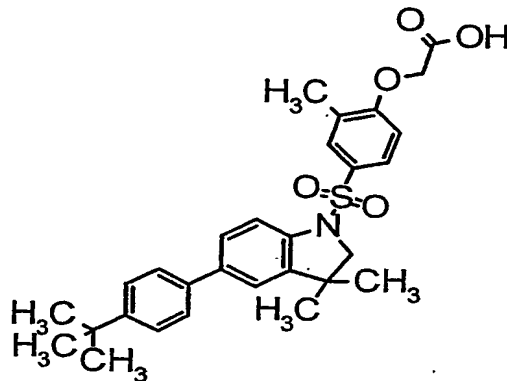
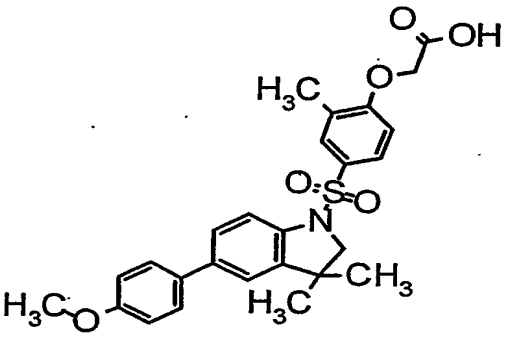
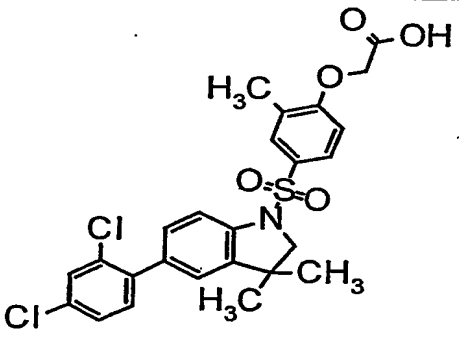
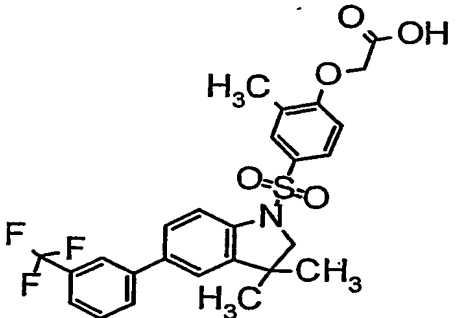
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 1.19$ (6H, s), 2.21 (3H, s), 3.70 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.99 (1H, d), 7.52-7.62 (3H, m), 7.67 (1H, d), 7.71 (1H, s), 7.76 (2H, d), 7.85 (2H, d).

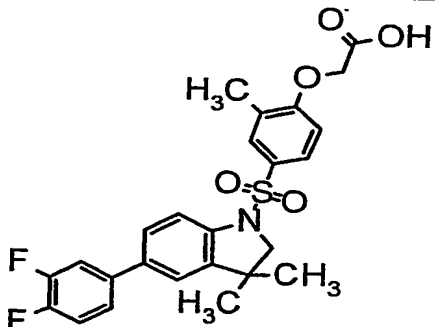
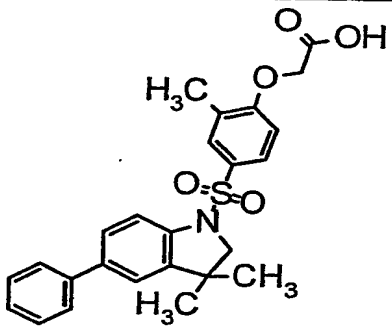
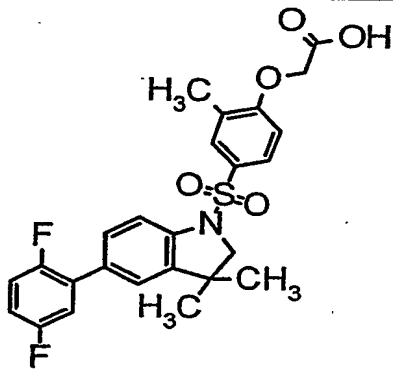
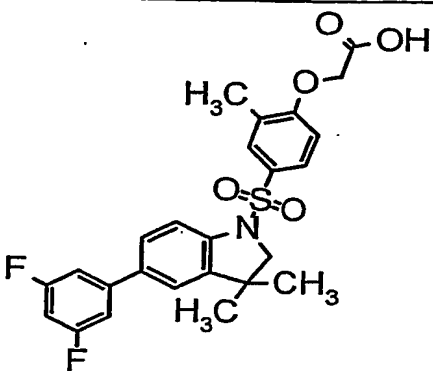
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Ausführungsbeispiele 8 – 96 werden analog zu den zuvor beschriebenen Verfahren erhalten:

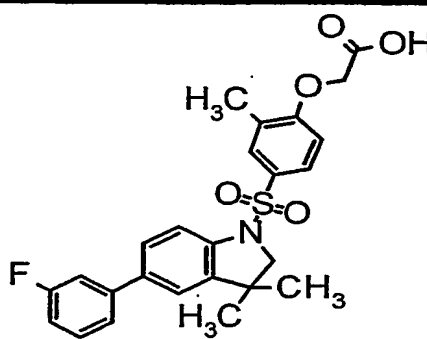
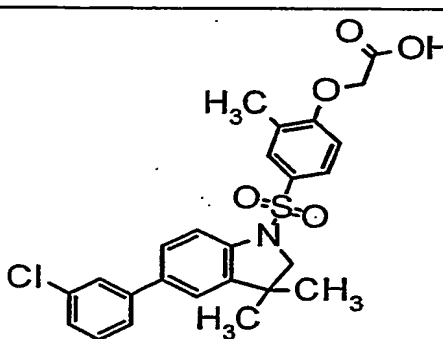
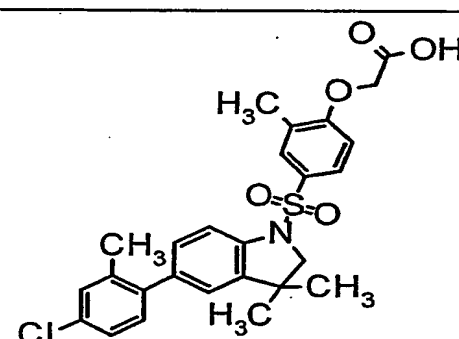
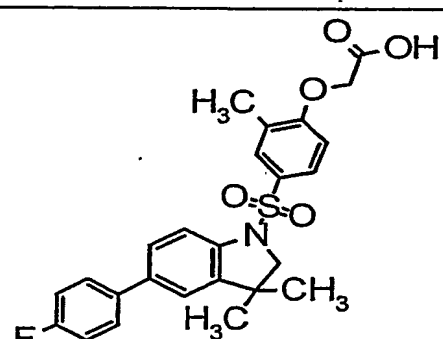
Beispiel-Nr.	Synthese-Methode	Struktur	LC-MS: R _t [min]	LC-MS Methode	MG gefunden [M+H] ⁺
8	analog Beispiel 1		3,27	B	562
9	analog Beispiel 1		3,08	B	523
10	analog Beispiel 1		3,21	B	508
11	analog Beispiel 1		3,25	B	578
12	analog Beispiel 1		3,17	B	512

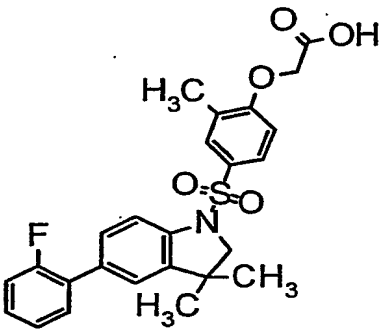
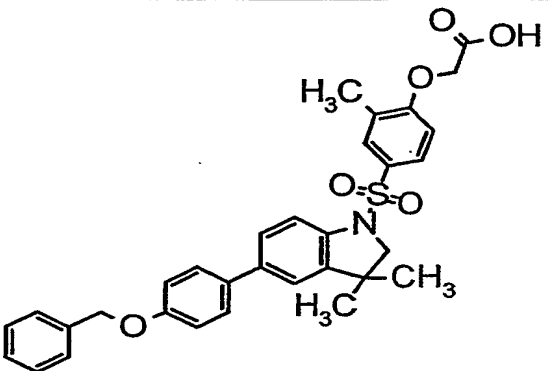
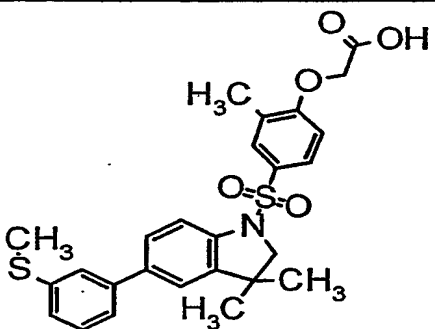
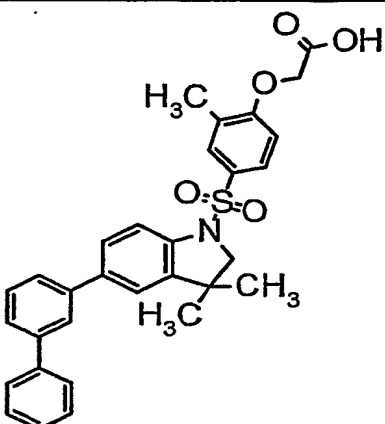
Beispiel-Nr.	Synthese-Methode	Struktur	LC-MS: R _t [min]	LC-MS Methode	MG gefunden [M+H] ⁺
13	analog Beispiel 1		3,12	B	524
14	analog Beispiel 1		3,03	B	510
15	analog Beispiel 1		3,16	B	494
16	analog Beispiel 1		3,14	B	498
17	analog Beispiel 1		3,09	B	516

Beispiel-Nr.	Synthese-Methode	Struktur	LC-MS: R _t [min]	LC-MS Methode	MG gefunden [M+H] ⁺
18	analog Beispiel 5		5,10	D	465
19	analog Beispiel 5		5,40	D	545
20	analog Beispiel 5		5,19	D	501
21	analog Beispiel 5		5,20	D	535

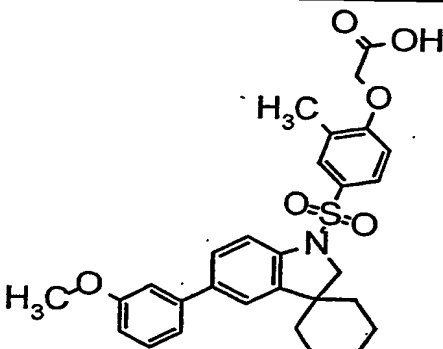
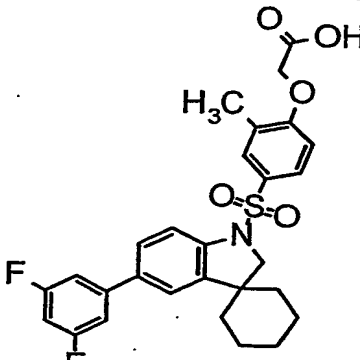
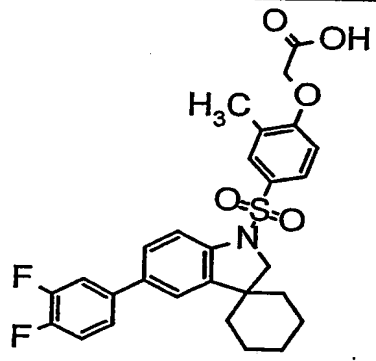
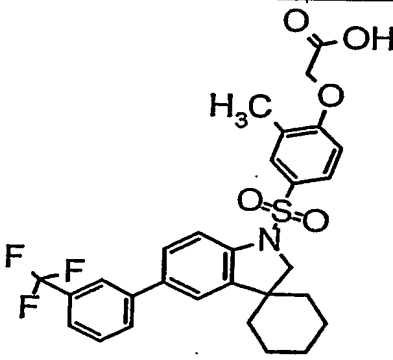
Beispiel-Nr.	Synthese-Methode	Struktur	LC-MS: R _t [min]	LC-MS Methode	MG gefunden [M+H] ⁺
22	analog Beispiel 5		5,50	D	507
23	analog Beispiel 5		4,77	D	481
24	analog Beispiel 5		5,36	D	519
25	analog Beispiel 5		5,10	D	519

Beispiel-Nr.	Synthese-Methode	Struktur	LC-MS: R _t [min]	LC-MS Methode	MG gefunden [M+H] ⁺
26	analog Beispiel 5		4,94	D	487
27	analog Beispiel 5		4,85	D	451
28	analog Beispiel 5		4,86	D	487
29	analog Beispiel 5		4,97	D	487

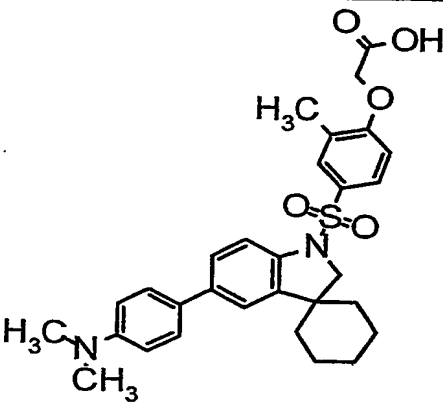
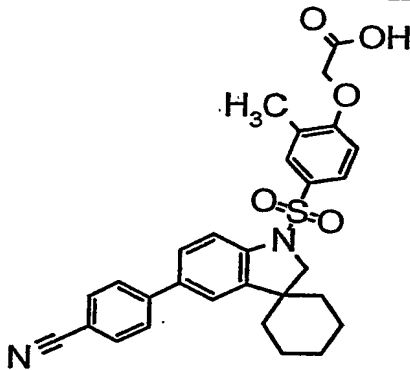
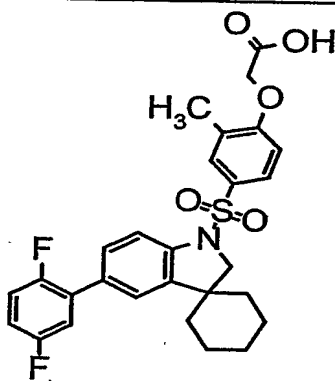
Beispiel-Nr.	Synthese-Methode	Struktur	LC-MS: R _t [min]	LC-MS Methode	MG gefunden [M+H] ⁺
30	analog Beispiel 5		4,89	D	469
31	analog Beispiel 5		5,10	D	485
32	analog Beispiel 5		5,31	D	499
33	analog Beispiel 5		5,10	D	483

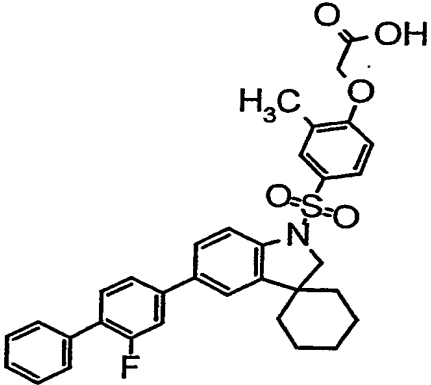
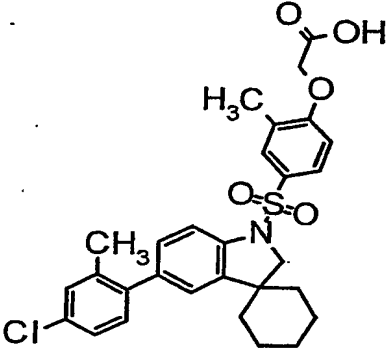
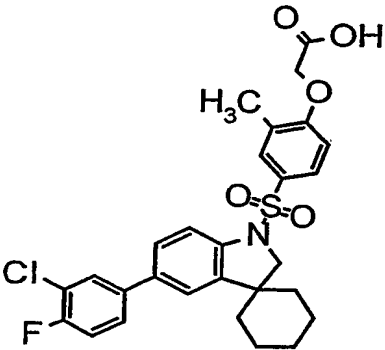
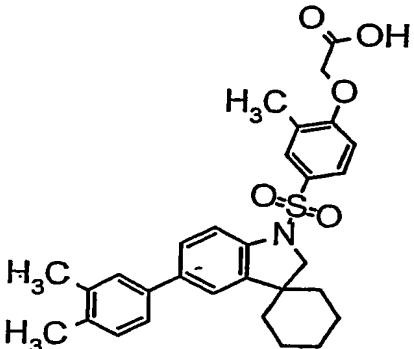
Beispiel-Nr.	Synthese-Methode	Struktur	LC-MS: R _t [min]	LC-MS Methode	MG gefunden [M+H] ⁺
34	analog Beispiel 5		4,83	D	469
35	analog Beispiel 5		5,25	D	557
36	analog Beispiel 5		5,00	D	497
37	analog Beispiel 5		5,31	D	527

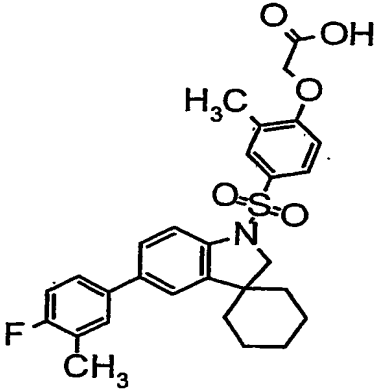
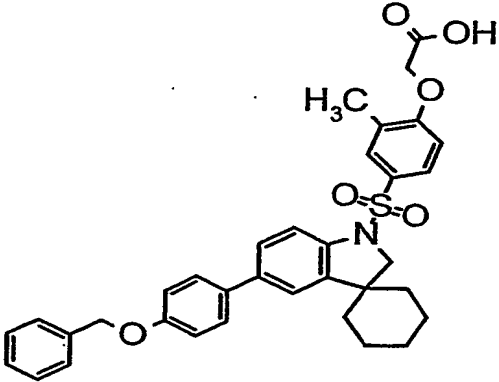
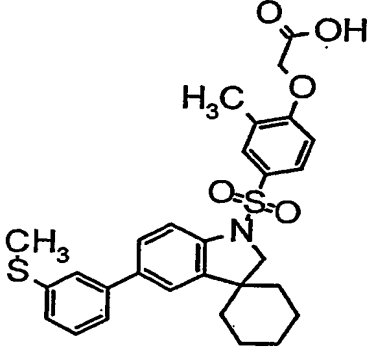
Beispiel-Nr.	Synthese-Methode	Struktur	LC-MS: R _t [min]	LC-MS Methode	MG gefunden [M+H] ⁺
38	analog Beispiel 5		4,99	D	495
39	analog Beispiel 5		4,79	D	481
40	analog Beispiel 5		4,63	D	476
41	analog Beispiel 5		5,49	C	575

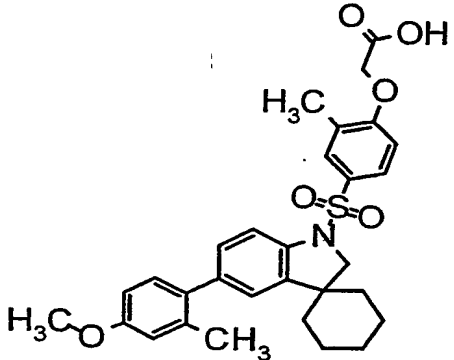
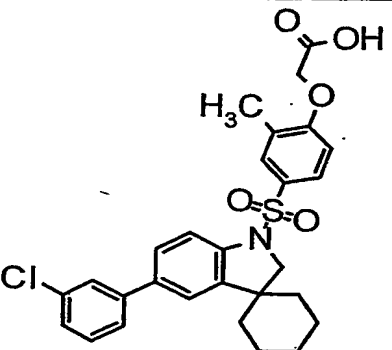
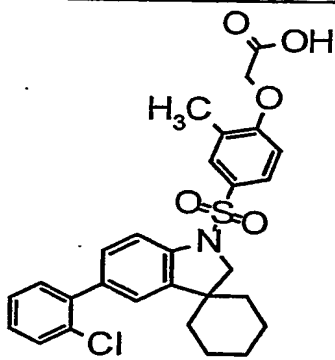
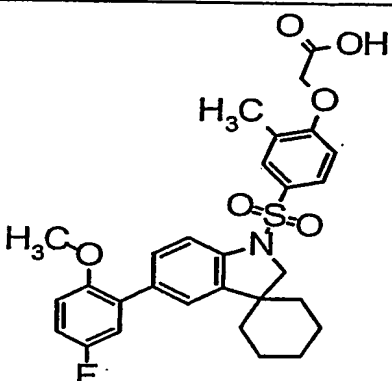
Beispiel-Nr.	Synthese-Methode	Struktur	LC-MS: R _t [min]	LC-MS Methode	MG gefunden [M+H] ⁺
42	analog Beispiel 5		5,09	C	521
43	analog Beispiel 5		5,30	C	527
44	analog Beispiel 5		5,26	D	527
45	analog Beispiel 5		5,39	C	559

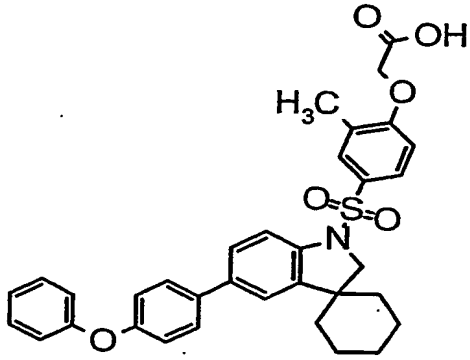
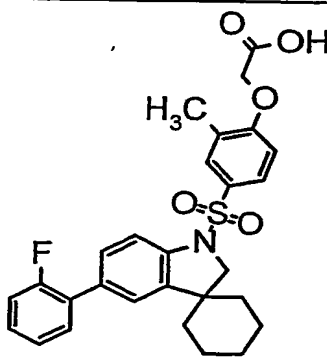
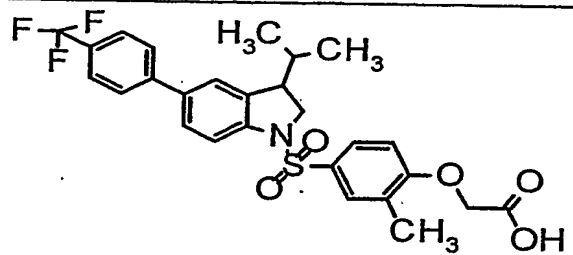
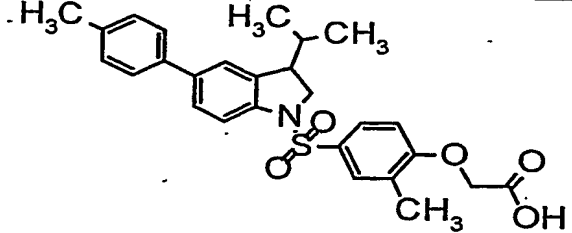
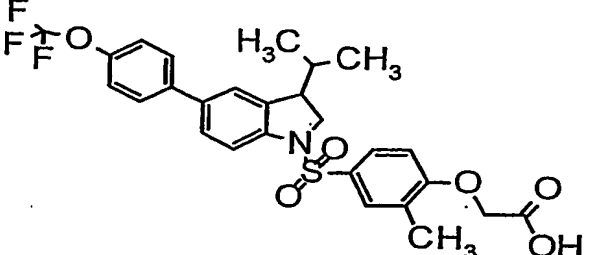
Beispiel-Nr.	Synthese-Methode	Struktur	LC-MS: R _t [min]	LC-MS Methode	MG gefunden [M+H] ⁺
46	analog Beispiel 5		5,09	C	521
47	analog Beispiel 5		5,18	C	491
48	analog Beispiel 5		5,04	C	535
49	analog Beispiel 5		5,82	C	547

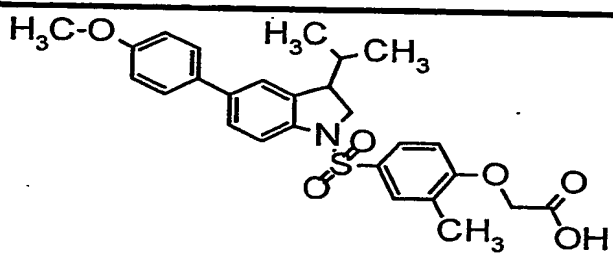
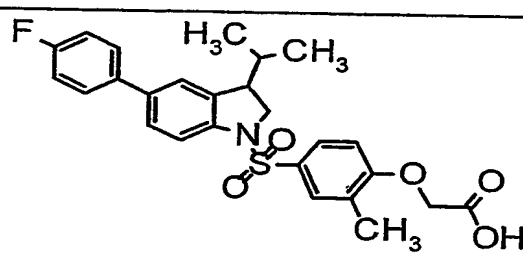
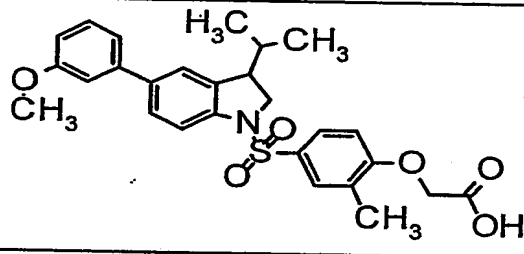
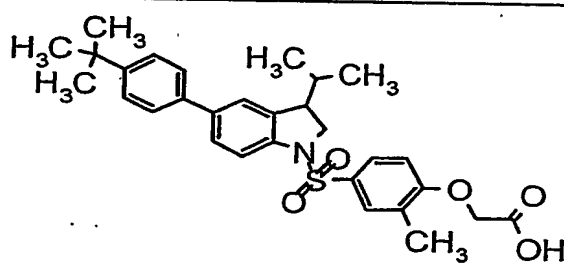
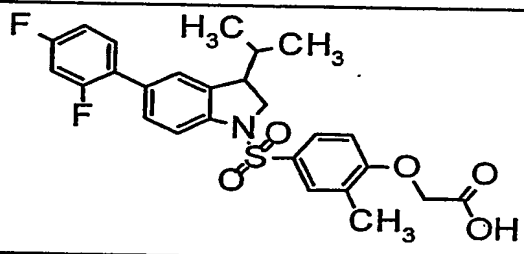
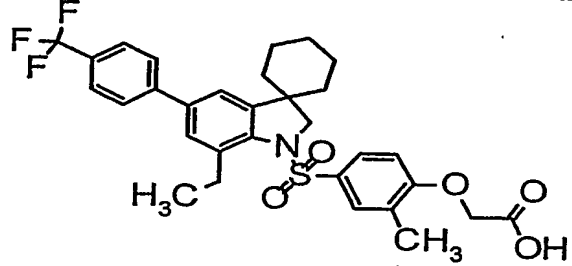
Beispiel-Nr.	Synthese-Methode	Struktur	LC-MS: R _t [min]	LC-MS Methode	MG gefunden [M+H] ⁺
50	analog Beispiel 5		4,98	D	534
51	analog Beispiel 5		4,95	C	516
52	analog Beispiel 5		5,20	C	527

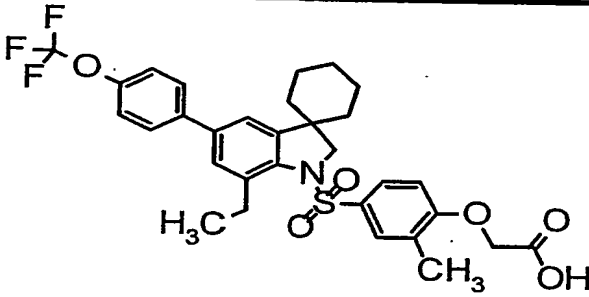
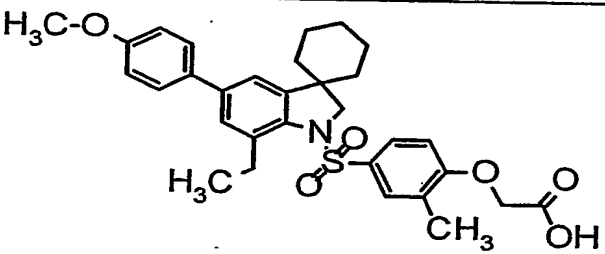
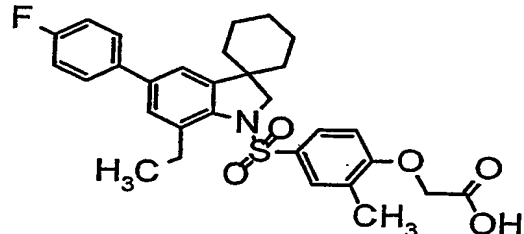
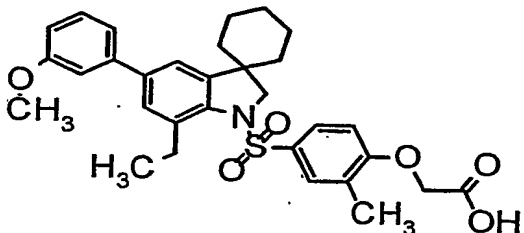
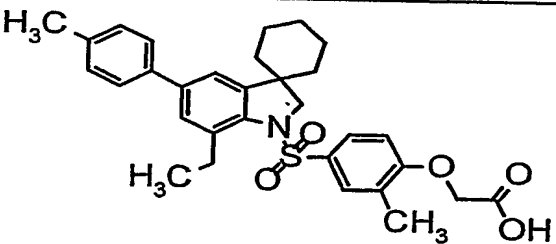
Beispiel-Nr.	Synthese-Methode	Struktur	LC-MS: R_t [min]	LC-MS Methode	MG gefunden $[M+H]^+$
53	analog Beispiel 5		5,68	C	585
54	analog Beispiel 5		5,68	C	539
55	analog Beispiel 5		5,45	C	544
56	analog Beispiel 5		5,48	C	519

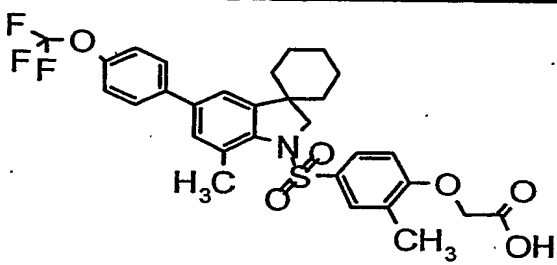
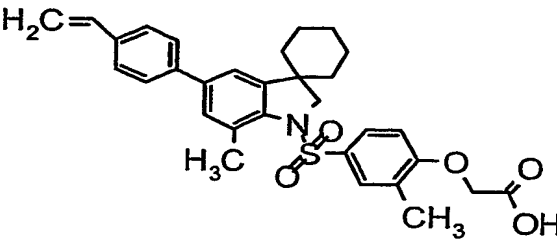
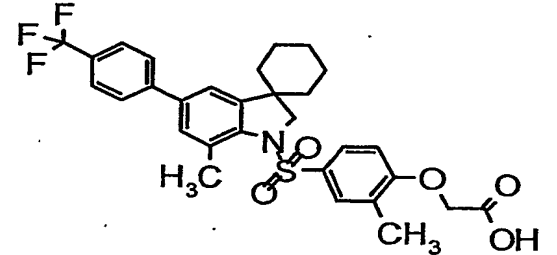
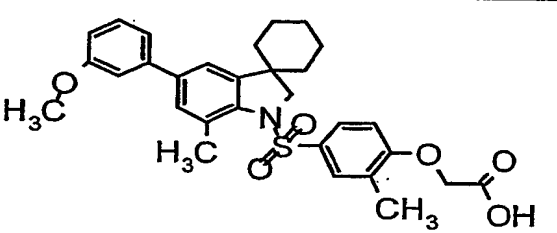
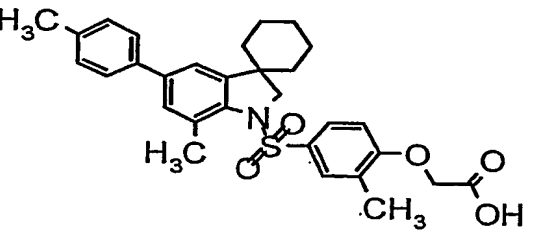
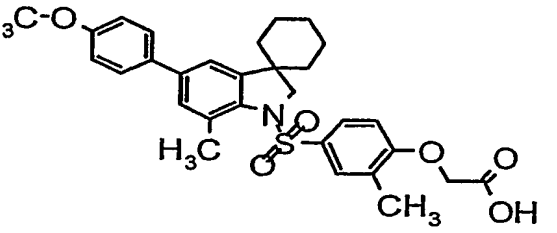
Beispiel-Nr.	Synthese-Methode	Struktur	LC-MS: R_t [min]	LC-MS Methode	MG gefunden $[M+H]^+$
57	analog Beispiel 5		5,39	D	523
58	analog Beispiel 5		5,53	D	597
59	analog Beispiel 5		5,33	F	537

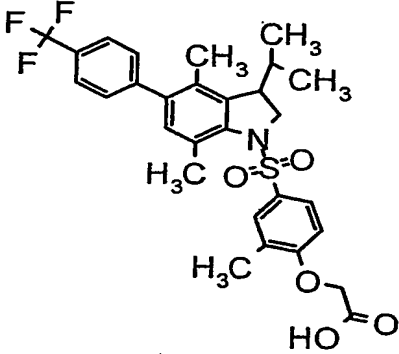
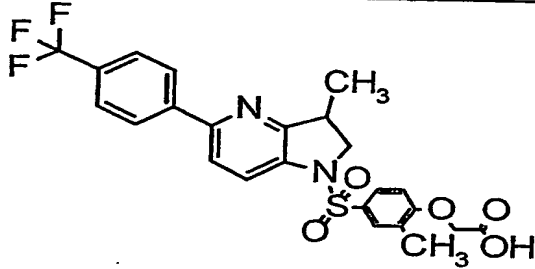
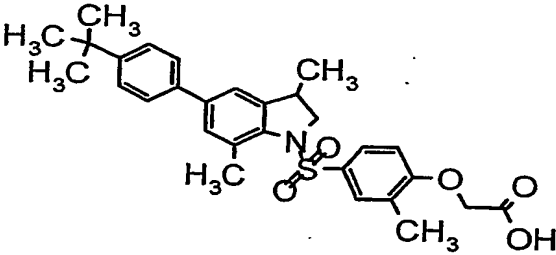
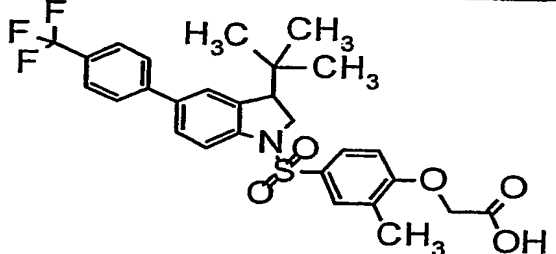
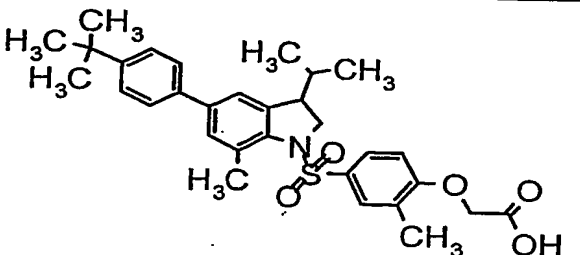
Beispiel-Nr.	Synthese-Methode	Struktur	LC-MS: R _t [min]	LC-MS Methode	MG gefunden [M+H] ⁺
60	analog Beispiel 5		4,47	F	535
61	analog Beispiel 5		5,45	C	525
62	analog Beispiel 5		5,31	C	526
63	analog Beispiel 5		4,43	F	539

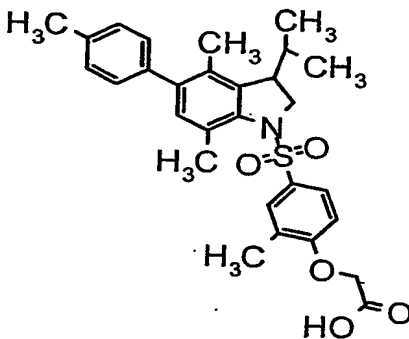
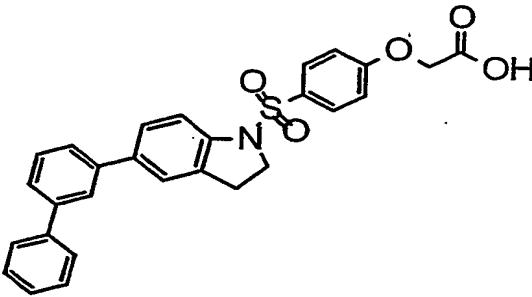
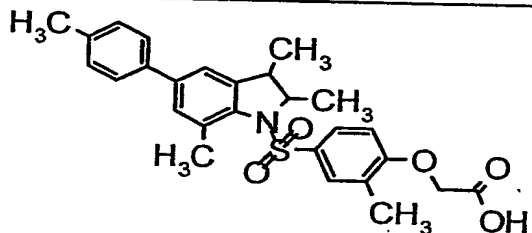
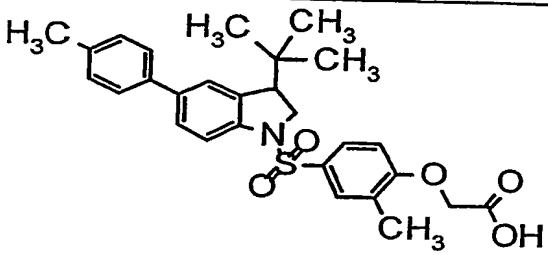
Beispiel-Nr.	Synthese-Methode	Struktur	LC-MS: R _t [min]	LC-MS Methode	MG gefunden [M+H] ⁺
64	analog Beispiel 5		5,63	C	583
65	analog Beispiel 5		4,45	F	509
66	analog Beispiel 1		5,26	E	534
67	analog Beispiel 1		5,18	E	480
68	analog Beispiel 1		5,32	E	550

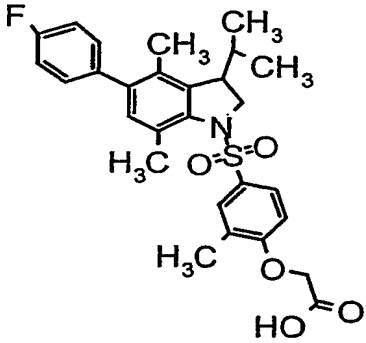
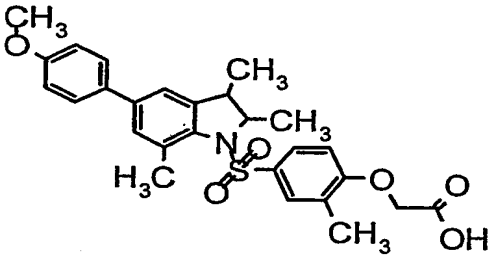
Beispiel-Nr.	Synthese-Methode	Struktur	LC-MS: R _t [min]	LC-MS Methode	MG gefunden [M+H] ⁺
69	analog Beispiel 1		4,84	E	496
70	analog Beispiel 1		4,99	E	484
71	analog Beispiel 1		4,88	E	496
72	analog Beispiel 1		5,66	E	522
73	analog Beispiel 1		5,03	E	502
74	analog Beispiel 5		5,72	E	588

Beispiel-Nr.	Synthese-Methode	Struktur	LC-MS: R _t [min]	LC-MS Methode	MG gefunden [M+H] ⁺
75	analog Beispiel 5		5,79	E	604
76	analog Beispiel 5		5,38	E	550
77	analog Beispiel 5		5,44	E	538
78	analog Beispiel 5		5,32	E	550
79	analog Beispiel 5		5,69	E	534

Beispiel-Nr.	Synthese-Methode	Struktur	LC-MS: R _t [min]	LC-MS Methode	MG gefunden [M+H] ⁺
80	analog Beispiel 5		3,27	B	590
81	analog Beispiel 5		3,25	B	532
82	analog Beispiel 5		3,24	B	574
83	analog Beispiel 5		3,05	B	536
84	analog Beispiel 5		3,22	B	520
85	analog Beispiel 5		3,05	B	536

Beispiel-Nr.	Synthese-Methode	Struktur	LC-MS: R _t [min]	LC-MS Methode	MG gefunden [M+H] ⁺
86	analog Beispiel 1		5,5	E	562
87	analog Beispiel 1		4,16	E	507
88	analog Beispiel 1		5,55	D	508
89	analog Beispiel 1		5,4	E	548
90	analog Beispiel 1		3,43	B	536

Beispiel-Nr.	Synthese-Methode	Struktur	LC-MS: R _t [min]	LC-MS Methode	MG gefunden [M+H] ⁺
91	analog Beispiel 1		5,4	E	508
92	analog Beispiel 1		4,95	C	485
93	analog Beispiel 1		5,2	C	480
94	analog Beispiel 1		5,4	E	494

Beispiel-Nr.	Synthese-Methode	Struktur	LC-MS: R _t [min]	LC-MS Methode	MG gefunden [M+H] ⁺
95	analog Beispiel 1		5,3	E	512
96	analog Beispiel 1		4,92	C	496

Beispiel A

Zellulärer Transaktivierungs-Assay:

Testprinzip:

- 5 Ein zellulärer Assay wird eingesetzt zur Identifizierung von Aktivatoren des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors delta (PPAR-delta).

10 Da Säugetierzellen verschiedene endogene nukleäre Rezeptoren enthalten, die eine eindeutige Interpretation der Ergebnisse komplizieren könnten, wird ein etabliertes Chimärensysteem eingesetzt, in dem die Liganden-Bindungsdomäne des humanen PPAR δ -Rezeptors an die DNA-Bindungsdomäne des Hefe-Transkriptionsfaktors GAL4 fusioniert wird. Die so entstehende GAL4-PPAR δ -Chimäre wird in CHO-Zellen mit einem Reporterkonstrukt co-transfiziert und stabil exprimiert.

15 Klonierung:

20 Das GAL4-PPAR δ -Expressions-Konstrukt enthält die Ligandenbindungsdomäne von PPAR δ (Aminosäuren 414-1326), welche PCR-amplifiziert wird und in den Vektor pcDNA3.1 hineinkloniert wird. Dieser Vektor enthält bereits die GAL4-DNA-Bindungsdomäne (Aminosäuren 1-147) des Vektors pFC2-dbd (Stratagene). Das Reporterkonstrukt, welches fünf Kopien der GAL4-Bindestelle, vorgeschaltet vor einem Thymidinkinasepromoter enthält, führt zur Expression der Firefly-Luciferase (*Photinus pyralis*) nach Aktivierung und Bindung von GAL4-PPAR δ .

Transaktivierungs-Assay (Luciferase-Reporter):

- 25 CHO (chinese hamster ovary)-Zellen werden in CHO-A-SFM-Medium (GIBCO), supplementiert mit 2.5% fötalem Kälberserum und 1% Penicillin/Streptomycin (GIBCO), mit einer Zelldichte von 2×10^3 Zellen pro well in einer 384 well-Platte (Greiner) ausgesät. Nach Kultivierung über 48 h bei 37°C werden die Zellen stimuliert. Dazu werden die zu prüfenden Substanzen in oben genanntem Medium
- 30 aufgenommen und zu den Zellen dazu gegeben. Nach einer Stimulationszeit von 24 Stunden wird die Luciferaseaktivität mit Hilfe einer Videokamera gemessen. Die

gemessenen relativen Lichteinheiten ergeben in Abhängigkeit von der Substanzkonzentration eine sigmoide Stimulationskurve. Die Berechnung der EC_{50} -Werte erfolgt mit Hilfe des Computerprogramms GraphPad PRISM (Version 3.02).

- 5 Die Ausführungsbeispiele 1-96 zeigen in diesem Test EC_{50} -Werte in einem Bereich von 1 bis 200 nM.

Beispiel B

Testbeschreibungen zur Auffindung von pharmakologisch wirksamen Substanzen, die das HDL-Cholesterin (HDL-C) im Serum von transgenen Mäusen, die mit dem humanen ApoA1-Gen (hApoA1) transfiziert sind, erhöhen bzw. das metabolische Syndrom von adipösen ob,ob-Mäusen beeinflussen und deren Blutglucosekonzentration senken:

Die Substanzen, die auf ihre HDL-C erhöhende Wirkung in vivo untersucht werden sollen, werden männlichen transgenen hApoA1-Mäusen oral verabreicht. Die Tiere werden einen Tag vor Versuchsbeginn randomisiert Gruppen mit gleicher Tierzahl, in der Regel $n = 7-10$, zugeordnet. Während des gesamten Versuches steht den Tieren Trinkwasser und Futter ad libitum zur Verfügung. Die Substanzen werden einmal täglich 7 Tage lang oral verabreicht. Zu diesem Zweck werden die Testsubstanzen in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Ethanol + Kochsalzlösung (0.9%) im Verhältnis 1+1+8 oder in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Kochsalzlösung (0.9%) im Verhältnis 2+8 gelöst. Die Applikation der gelösten Substanzen erfolgt in einem Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht mit einer Schlundsonde. Als Kontrollgruppe dienen Tiere, die genauso behandelt werden, aber nur das Lösungsmittel (10 ml/kg Körpergewicht) ohne Testsubstanz erhalten.

Vor der ersten Substanzapplikation wird jeder Maus zur Bestimmung von ApoA1, Serumcholesterin, HDL-C und Serumtriglyceriden (TG) Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen (Vorwert). Anschließend wird den Tieren mit einer Schlundsonde die Testsubstanz zum ersten Mal verabreicht. 24 Stunden nach der letzten Substanzapplikation, d.h. am 8. Tag nach Behandlungsbeginn, wird jedem Tier zur Bestimmung der gleichen Parameter erneut Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen. Die Blutproben werden zentrifugiert, und nach Gewinnung des Serums werden Cholesterin und TG photometrisch mit einem EPOS Analyzer 5060 (Eppendorf-Gerätebau, Netheler & Hinz GmbH, Hamburg) bestimmt. Die Bestimmung erfolgt mit handelsüblichen Enzymtests (Boehringer Mannheim, Mannheim).

5 Zur Bestimmung des HDL-C wird die nicht-HDL-C-Fraktion mit 20% PEG 8000 in 0.2 M Glycinpuffer pH 10 gefällt. Aus dem Überstand wird das Cholesterin in einer 96er-Lochplatte mit handelsüblichem Reagenz (Ecoline 25, Merck, Darmstadt) UV-photometrisch bestimmt (BIO-TEK Instruments, USA).

10 Das humane Maus-ApoA1 wird mit einer Sandwich-ELISA-Methode unter Verwendung eines polyklonalen antihuman-ApoA1- und eines monoklonalen antihuman-ApoA1-Antikörpers (Biodesign International, USA) bestimmt. Die Quantifizierung erfolgt UV-photometrisch (BIO-TEK Instruments, USA) mit Peroxidase-gekoppelten anti-Maus-IGG-Antikörper (KPL, USA) und Peroxidase-substrat (KPL, USA).

15 Die Wirkung der Testsubstanzen auf die HDL-C - Konzentration wird durch Subtraktion des Messwertes der 1. Blutentnahme (Vorwert) von dem Messwert der 2. Blutentnahme (nach Behandlung) bestimmt. Es werden die Differenzen aller HDL-C-Werte einer Gruppe gemittelt und mit dem Mittelwert der Differenzen der Kontrollgruppe verglichen.

20 Die statistische Auswertung erfolgt mit Student's t-Test nach vorheriger Überprüfung der Varianzen auf Homogenität.

25 Substanzen, die das HDL-C der behandelten Tiere, verglichen mit dem der Kontrollgruppe, statistisch signifikant ($p < 0.05$) um mindestens 15% erhöhen, werden als pharmakologisch wirksam angesehen.

30 Um Substanzen auf ihre Beeinflussung eines metabolischen Syndroms prüfen zu können, werden Tiere mit einer Insulinresistenz und erhöhten Blutglucosespiegeln verwendet. Dazu werden C57Bl/6J Lep ^{ob} - Mäuse nach dem gleichen Protokoll behandelt wie die transgenen ApoA1-Mäuse. Die Serumlipide werden wie oben beschrieben bestimmt. Zusätzlich wird bei diesen Tieren Serumglucose als Parameter

für die Blutglucose bestimmt. Die Serumglucose wird enzymatisch an einem EPOS Analyzer 5060 (s. oben) mit handelsüblichen Enzymtests (Boehringer Mannheim) bestimmt.

- 5 Eine Blutglucose-senkende Wirkung der Testsubstanzen wird durch Subtraktion des Messwertes der 1. Blutentnahme eines Tieres (Vorwert) von dem Messwert der 2. Blutentnahme des gleichen Tieres (nach Behandlung) bestimmt. Es werden die Differenzen aller Serumglucose-Werte einer Gruppe gemittelt und mit dem Mittelwert der Differenzen der Kontrollgruppe verglichen.

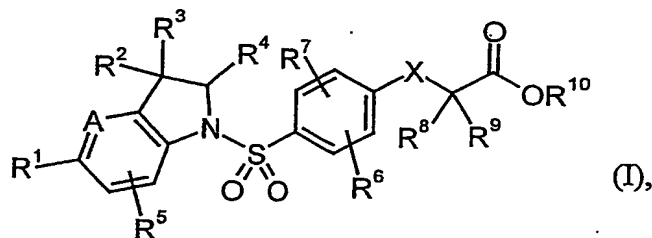
10

Die statistische Auswertung erfolgt mit Student's t-Test nach vorheriger Überprüfung der Varianzen auf Homogenität.

- 15 Substanzen, die die Serumglucosekonzentration der behandelten Tiere, verglichen mit der Kontrollgruppe, statistisch signifikant ($p < 0.05$) um mindestens 10% senken, werden als pharmakologisch wirksam angesehen.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

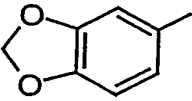
A für die Gruppe C-R¹¹ oder für N steht,

worin

R¹¹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

X für O, S oder CH₂ steht,

R¹ für (C₆-C₁₀)-Aryl oder für 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die ihrerseits jeweils ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Nitro, (C₁-C₆)-Alkyl, welches seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann, (C₁-C₆)-Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₂-C₆)-Alkenyl, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkylthio, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Carboxyl, Amino, (C₁-C₆)-Acylamino, Mono- und Di-(C₁-C₆)-alkylamino und 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein können,

oder für eine Gruppe der Formel  steht,

5 R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 7-gliedrigen, spiro-verknüpften Cycloalkyl-Ring bilden,

10 R^4 für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl steht,

R^5 für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl steht,

R^6 für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl steht,

15 R^7 für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy oder Halogen steht,

R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl stehen,

und

20 R^{10} für Wasserstoff oder für eine hydrolysierbare Gruppe steht, die zur entsprechenden Carbonsäure abgebaut werden kann,

25 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate und Solvate der Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß Anspruch 1, in welcher

A für die Gruppe $C-R^{11}$ oder für N steht,

worin

R¹¹ Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

5

X für O oder S steht,

R¹ für Phenyl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die ihrerseits jeweils ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Vinyl, Phenyl, Benzyl, Methylthio, Methylsulfonyl, Acetyl, Propionyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Amino, Acetylamino, Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein können,

10

15

R² und R³ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen, spiro-verknüpften Cycloalkyl-Ring bilden,

20

R⁴ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁵ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

25

R⁶ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁷ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Fluor oder Chlor steht,

30

R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen,

und

5

R^{10} für Wasserstoff steht.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß Anspruch 1, in welcher

10

A für CH oder N steht,

X für O steht,

15

R^1 für Phenyl oder für Pyridyl steht, die ihrerseits jeweils ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Methyl, tert.-Butyl, Methoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methylthio, Amino und Dimethylamino substituiert sein können,

20

R^2 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^3 für Methyl, Isopropyl oder tert.-Butyl steht,

oder

25

R^2 und R^3 gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen spiro-verknüpften Cyclohexan-Ring bilden,

R^4 für Wasserstoff oder Methyl steht,

30

R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^6 für Wasserstoff oder Methyl steht,

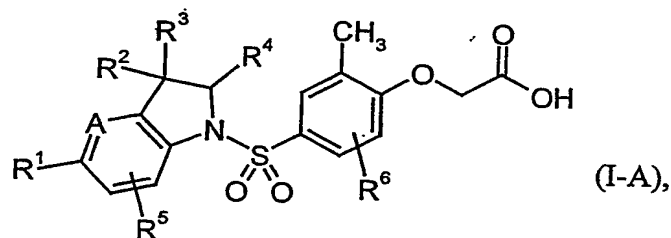
R^7 für Methyl steht,

R^8 und R^9 jeweils für Wasserstoff stehen,

und

R^{10} für Wasserstoff steht.

4. Verbindungen der Formel (I-A)



in welcher

R^2 für Wasserstoff steht,

R^3 für Methyl, Isopropyl oder tert.-Butyl steht,

oder

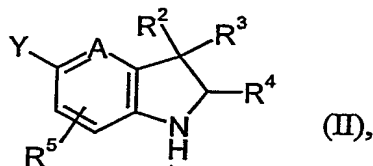
R^2 und R^3 beide für Methyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen spiro-verknüpften Cyclohexan-Ring bilden,

und

A, R¹, R⁴, R⁵ und R⁶ jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben.

5. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bzw. (I-A) wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man

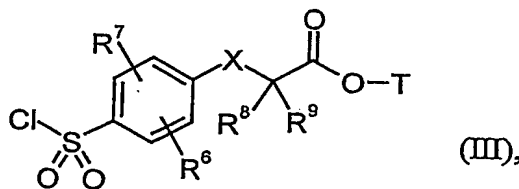
Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher A, R², R³, R⁴ und R⁵ jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und

Y für Chlor oder Brom steht,

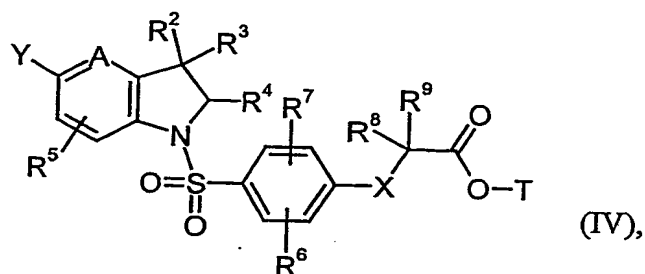
zunächst mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)



in welcher X, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ jeweils die die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und

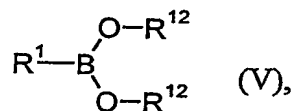
T für Benzyl oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base in Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



in welcher A, T, X, Y, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

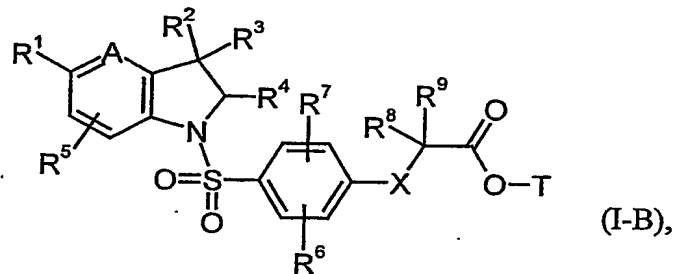
überführt, diese dann in einer Kupplungsreaktion mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (V)



in welcher R¹ die in Anspruch angegebene Bedeutung hat und

R¹² für Wasserstoff oder Methyl steht oder beide Reste zusammen eine CH₂CH₂- oder C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-Brücke bilden,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators und einer Base zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I-B)



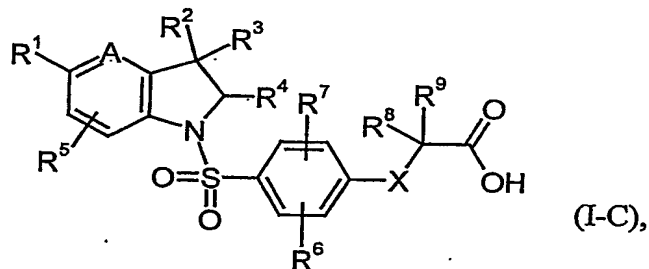
in welcher A, T, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

5

umsetzt,

die Verbindungen (I-B) dann mit Säuren oder Basen oder im Falle, dass T für Benzyl steht, auch hydrogenolytisch zu den entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel (I-C)

10



in welcher A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

15

umsetzt und gegebenenfalls die Carbonsäuren (I-C) nach bekannten Methoden zur Veresterung weiter zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I) modifiziert.

6. Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A), wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert, zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten.

20

- 5 7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I) bzw. (I-A), wie in Anspruch 1 bzw. 5 definiert, und inerte, nichttoxische, pharmazeutisch geeignete Trägerstoffe, Hilfsmittel, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.
- 10 8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A), und Arzneimittel, die in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, zur Vorbeugung vor und Behandlung von Krankheiten.
- 15 9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A), wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln.
- 10 10. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A), wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Vorbeugung und Behandlung von koronaren Herzkrankheiten und Dyslipidämie, zur Mykardinfarkt-Prophylaxe sowie zur Behandlung von Restenose nach Koronarangioplastie oder Stenting .
- 20 11. Verfahren zu Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A), wie in Anspruch 1 und 5 definiert, auf Lebewesen einwirken lässt.

Indolin-Phenylsulfonamid-Derivate

Zusammenfassung

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue substituierte Indolin-Phenylsulfonamid-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere als potente PPAR-delta aktivierende Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere von Dyslipidämien und koronaren Herzkrankheiten.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.